

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. D. Reinhardt**

**Fischöltherapie bei Mukoviszidose:  
Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie**

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

**vorgelegt von  
Martina Tüxen-Mengedoht  
aus Bad Segeberg  
2006**

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

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. B. Koletzko

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. med. K. Häußinger  
Prof. Dr. med. J. Behr

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:**

**Dekan:** Prof. Dr. med. D. Reinhardt

**Tag der mündlichen**

**Prüfung:** 29. Juni 2006

## **Danksagung:**

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Berthold V. Koletzko für die Bereitstellung des Themas, für seine fachliche und organisatorische Betreuung, sowie für seine Geduld, meine Arbeit über diesen langen Zeitraum zu begleiten.

Ein herzlicher Dank auch an die Mukoviszidose e.V. Bonn, die das Projekt mit Spendengeldern unterstützte.

Weiterhin gebührt ein sehr großer Dank dem Engagement der 10 CF-Ambulanzen und deren beteiligten Kollegen, die die Rekrutierung der Studienteilnehmer und deren regelmäßige Untersuchungen übernahmen (s. Tab.2.1, S.25)

Der Firma Omega-Pharma danke ich für die Bereitstellung der Ölpräparate sowie die Erarbeitung eines Randomisierungsplanes,

Herrn Dr. Hans Demmelair, dem Leiter des Stoffwechsellabors von Prof. Dr. med. Koletzko, gebührt ein sehr herzlicher Dank für die fachliche Begleitung, die Mithilfe bei der statistischen Auswertung, sowie das immer offene Ohr für alle Belange.

Verena Knapp, Mitarbeiterin im Stoffwechsellabor von Prof. Dr. med. Koletzko, danke ich für die Aufbereitung des EDTA-Plasmas und die Analyse der Fettsäurezusammensetzung.

Dr. med. E. Mayatepek von der Universitätsklinik Heidelberg danke ich für die zuverlässige und sorgfältige Analyse der Urinproben.

Dr. Ute Kistner-Grabenstein unterstützte mich durch eine kritische Durchsicht meiner Arbeit. Dafür ein herzliches Dankeschön.

Meinem lieben Ehemann Dr. Gerhard Mendoht danke ich insbesondere für seine Geduld, seinen EDV-Support und die Erstellung der Access Datenbank, die die statistische Auswertung enorm erleichterte.

Meiner Mutter Rita Tüxen, geb. Schramm gilt ein ganz besonderer Dank, zum einen für das gründliche Korrekturlesen, aber auch für ihre liebevolle Unterstützung, mit der sie mich stets begleitete und mir dadurch vieles erst ermöglichte.

Anbei auch ein Dankeschön an meine beiden Söhne Jonathan und Fabian, die öfters auf ihre Mutter verzichten mussten.

München, im Februar 2006

Martina Tüxen-Mengedoht

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
1.1	Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren.....	14
1.2	Pulmonale Entzündungsprozesse in Beziehung zum Fettstoffwechsel .....	22
1.3	Fragestellung .....	26
<b>2</b>	<b>STUDIENDESIGN, MATERIAL UND METHODE</b> .....	<b>27</b>
2.1	Studiendesign.....	27
2.1.1	Aufbau der Multicenterstudie und Fallzahlschätzung.....	27
2.1.2	Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
2.1.3	Festlegung der Zielgrößen.....	30
2.1.4	Vorgesehene Untersuchungen.....	31
2.1.5	Entwurf der Studienuntersuchungsbögen und Einverständniserklärung .....	32
2.1.6	Ethische Aspekte .....	33
2.2	Material.....	33
2.2.1	Studiennahrung.....	33
2.3	Methode .....	35
2.3.1	Lungenfunktionsprüfung.....	35
2.3.2	Größe- und Gewichtsverhalten.....	36
2.3.3	Kraemer Index.....	37
2.3.4	Infektstatus .....	37
2.3.5	EDTA-Plasma-Fettsäurestatus .....	39
2.3.6	LTE <sub>4</sub> -Exkretion im Spontanurin .....	39
2.3.7	Statistische Auswertung .....	40
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>41</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	41
3.1.1	Patienten .....	41

3.1.2	Abbrecher .....	45
3.1.3	Verträglichkeit.....	46
3.1.4	Compliance.....	46
<b>3.2</b>	<b>Lungenfunktion.....</b>	<b>48</b>
3.2.1	FeV <sub>1</sub> .....	48
3.2.2	FVC .....	50
3.2.3	FeV <sub>50</sub> .....	52
3.2.4	FeV <sub>25</sub> .....	54
<b>3.3</b>	<b>Klinische Daten .....</b>	<b>56</b>
3.3.1	Größe- und Gewichtsverhalten.....	56
3.3.2	Kraemer Index.....	59
<b>3.4</b>	<b>Infektstatus .....</b>	<b>61</b>
3.4.1	Anzahl der Tage mit Fieber.....	61
3.4.2	Erfassung des Sputumvolumens.....	62
3.4.3	Anzahl der Tage mit iv-Antibiose.....	63
3.4.4	CRP .....	64
3.4.5	IgG.....	65
<b>3.5</b>	<b>Fettsäuren .....</b>	<b>67</b>
3.5.1	EPA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden .....	67
3.5.2	DHA- Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden.....	69
3.5.3	AA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden.....	70
3.5.4	Gesamt Omega-3 / Gesamt Omega-6 Fettsäure-Gehalt (%).....	71
<b>3.6</b>	<b>Urin-Analyse.....</b>	<b>73</b>
<b>3.7</b>	<b>Zusammengefasste Ergebnisse der Studie.....</b>	<b>75</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>78</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>80</b>
<b>4.2</b>	<b>Lungenfunktion.....</b>	<b>81</b>
<b>4.3</b>	<b>Klinische Daten .....</b>	<b>83</b>

<b>4.4</b>	<b>Infektstatus .....</b>	<b>83</b>
<b>4.5</b>	<b>Fettsäuren .....</b>	<b>84</b>
<b>4.6</b>	<b>Urin-Analyse.....</b>	<b>85</b>
<b>4.7</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>87</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>100</b>
<b>7.1</b>	<b>Studienprotokoll.....</b>	<b>100</b>
<b>7.2</b>	<b>Elterninformation .....</b>	<b>104</b>
<b>7.3</b>	<b>Relationale Datenbank .....</b>	<b>106</b>
<b>7.4</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>107</b>
<b>7.5</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>110</b>
<b>7.6</b>	<b>Verwandte Abkürzungen .....</b>	<b>111</b>





# 1 Einleitung

Die Mukoviszidose oder zystische Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) ist eine syndromale Erkrankung der exokrinen Drüsen. Die exokrinen Drüsen von CF-Patienten sezernieren ein wasserarmes, meist hochvisköses Sekret. Daraus resultieren als Kardinalsymptome deutlich erhöhte Kochsalzwerte im Schweiß, eine exokrine Pankreasinsuffizienz und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung /dock94/. Sie ist die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit der indoeuropäischen Rasse. In Nordamerika und Europa liegt die Inzidenz zwischen 1/2500 und 1/1600, während in der asiatischen Population nur 1 Kind unter 100.000 oder in der afrikanisch-amerikanischen Bevölkerung 1 Kind unter 17.000 erkrankt ist /gall2001/.

Obwohl der genetische Defekt bekannt ist /kere89/, bleibt der genaue Mechanismus des Entzündungsprozesses in der Lunge bei CF-Patienten weiterhin unklar /dör88/, /McFa86/, /gries2001/. Verantwortlich für die Erkrankung ist ein Gendefekt auf dem langen Arm von Chromosom 7. Das betroffene Gen codiert ein cAMP-abhängiges Protein, genannt „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR). CFTR besteht aus 1480 Aminosäuren und ist ein glykosyliertes Transmembran-Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 170.000 Dalton. CFTR besitzt sowohl inhärente Kanaleigenschaften als auch Regulatorfunktion für andere Ionenkanäle /rand01/. Es sind bisher über 800 genetische Mutationen identifiziert, die über unterschiedliche Mechanismen den Einbau des Chloridkanals in die Plasmamembran verhindern oder seine Funktion beeinträchtigen. Von den über 800 in diesem Genlocus beschriebenen Mutationen findet sich in Deutschland am häufigsten deltaF508 (67,1%), alle weiteren Mutationen sind selten und wurden in der Mehrzahl nur für einen so genannten Indexfall beschrieben /hirche03/. Die pathophysiologischen Vorstellungen gehen davon aus, dass durch den genetischen Defekt Chlorid-Ionen im Zellinneren des Bronchialepithels akkumulieren. Zur Aufrechterhaltung des elektrochemischen Gleichgewichtes erfolgt der Einstrom von Natrium und Wasser. Dieser Vorgang führt zur Produktion eines hyperviskösen Sekretes, das die Mechanismen der mukoziliären Clearance überfordert und in den Atemwegen einen idealen Nährboden für Bakterien bildet /rein98/. CFTR-Transkripte kommen vor allem in Epithelzellen vor und sind beim Menschen in Zellen des Pankreas, der Speicheldrüsen, der Schweißdrüsen, des Darms und der Geschlechtsorgane in bedeutenden Mengen nachweisbar. In den Atemwegen ist der Anteil an CFTRmRNA in Drüsenzellen größer als in den eigentlichen epithelialen Mukosazellen /kraem2001/. Die Gründe für die vermehrte Anfälligkeit gegenüber

Bakterienkolonisation und Lungeninfektion als Folge des Ausfalls eines Ionenkanals werden kontrovers diskutiert, sind aber letztendlich unbekannt. Es ist derzeit unklar, ob die Fehlfunktion des CFTR zu einem Mangel an Abwehrsubstanzen führt oder andererseits eine erhöhte Salzkonzentration in der Atemwegsflüssigkeit für eine Inaktivierung antimikrobieller Substanzen verantwortlich ist /gries01/. Gerd Döring beschreibt 2002: Da durch mutiertes CFTR die Aufnahme von Chlorid-Ionen in die Epithelzellen beeinträchtigt sein könnte, ergeben sich möglicherweise oberhalb der Lungenepithelzellen (Lumen) erhöhte Konzentrationen von Natriumchlorid. Dies könnte einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit antimikrobieller Verbindungen, beispielsweise von Defensinen, ausüben und damit als weiterer begünstigender Faktor für das Auftreten bakterieller Lungeninfektionen genannt werden /mccray97/, /gold97/, /smith96;1/. Die eindeutig nachgewiesene Erhöhung der luminalen Natriumchloridkonzentration steht bisher aus /smith96;2/ und andere Untersuchungen deuten eher auf einen hypotonen Flüssigkeitsfilm über dem Epithel hin /bouch86/, /dör02/. Einig ist man sich lediglich hinsichtlich der erhöhten Viskosität der Lungensekrete als Folge des Basisdefektes /dör02/. Gerd Döring schreibt weiterhin, dass ein Zusammenhang zwischen mutiertem CFTR und dem Auftreten bakterieller Lungeninfektionen darin besteht, dass normales CFTR dem Keim *P. aeruginosa* als Rezeptor dient /pier97/. Normales CFTR vermittelt die Aufnahme von *P. aeruginosa*-Keimen in Schleimhautzellen, wodurch die Bakterien abgetötet werden können. Mutiertes CFTR bindet *P. aeruginosa* nicht mehr, wodurch eine Vermehrung der Bakterien auf dem Lungenepithel möglich ist, was eine Infektion zur Folge haben kann /dör02/.

So gibt es trotz der bedeutenden Fortschritte in der CF-Forschung in den letzten Jahren keine zufriedenstellende Erklärung für den Zusammenhang zwischen Mutationen im CFTR-Gen und klinischer Manifestation /freed99/.

Strandvik et al. stellten sich 2001 die Frage, ob das gestörte Plasmaphospholipidmuster bei CF-Patienten im Zusammenhang mit dem CFTR steht. Sie konnten signifikant niedrigere Konzentrationen von Linolsäure und DHA in Serumphospholipiden nachweisen, die AA Konzentration war jedoch im Verhältnis zur Kontrollgruppe gleich. Korrelationen zu Lungeninfektion und anthropometrischen Daten wurden nicht gefunden. Entscheidendes Ergebnis war, dass bei Patienten mit schwerer CFTR Mutation die Serumkonzentrationen von Linolsäure und DHA signifikant niedriger waren, so dass möglicherweise eine Verbindung zwischen Basisdefekt und einem abnormalem Metabolismus essentieller ungesättigter Fettsäuren bei CF besteht /strand01/.

Die Lungenerkrankung bei CF ist pathophysiologisch charakterisiert durch eine von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) dominierte endobronchiale chronische Entzündungsreaktion /schust01/. Der Grad der Zerstörung des Lungengewebes und der Lungenfunktion ist assoziiert mit der Ausschüttung von proinflammatorischen Substanzen, unter anderem 5-Lipoxygenaseprodukte (5-LOP) der Arachidonsäure (Leukotriene und Hydroxyeicosatetraensäuren) aus PMN (s. Kap.1.2). Eine große Rolle spielt auch die exzessive Freisetzung von DNA aus zugrundegegangenen Leukozyten.

Die Entwicklung atelektatischer, emphysematischer und fibrotischer Bezirke hat einen progredienten Verlust funktionstüchtigen Lungengewebes und eine zystisch-fibrotische Degeneration der Lunge zur Folge. Die zunehmende respiratorische Insuffizienz mit chronischer Hypoxie ist der wichtigste Mechanismus, der langfristig einer pulmonalen Hypertonie den Boden bereitet und letztlich in einer kardialen Insuffizienz mündet /dock94/. Eine kausale Therapie steht bis jetzt nicht zur Verfügung.

Die bisherige symptomatische Therapie beruht auf einer regelmäßig durchgeführten Physiotherapie, die kontinuierliche Einnahme von Mukolytika, Sekretolytika und Expektoranzien, die Infektbekämpfung durch routinemäßige Antibiotikatherapien, die antientzündliche Therapie mit Glukokortikoiden und Ibuprofen, die Inhalation von Dnase und gegebenenfalls antiobstruktive Maßnahmen. In der CF-Gentherapie, an der intensiv geforscht wird, ist noch keine zufriedenstellende therapeutische Einsatzmöglichkeit in Sicht.

Die Basis von Prophylaxe und Therapie der bronchopulmonalen Komplikationen ist die Physiotherapie, wo sich vor allem die autogene Drainage, PEP (positive expiratory pressure), Flutter und „Huffing“ (forcierte Ausatmung) als effizient gezeigt haben.

Zur Mukolyse ist der orale Einsatz von N-Acetylcystein (NAC) die Therapie der Wahl. Über die Wirkung auf Lungenfunktion und Sputumexpektoration liegen zwar widersprüchliche Ergebnisse vor, aber eine antioxidative Wirkung wird vermutet und gleichzeitig kann zur Prophylaxe der distalen intestinalen Obstruktion beigetragen werden /egm95/. Die antioxidative Wirkung des NAC wird dadurch erklärt, dass NAC ein bekannter Glutathion-Prekursor ist, der auf diesem Weg zu einem Anstieg des pulmonalen Glutathionspiegel führt, wie Untersuchungen an Patienten mit Lungenfibrose gezeigt haben. Entsprechende Daten für CF-Patienten liegen nicht vor. Glutathion (GSH) spielt eine Schlüsselrolle im Antioxidanzien-system der Lunge und ist in der Lunge bei CF-Patienten nachgewiesen vermindert /behr01/ (s. Kap.1.2). Bei persistierender bronchialer Überempfindlichkeit ist eine ergänzende antiobstruktive Therapie notwendig, wobei in erster Linie die  $\beta_2$ -Sympathomimetika eingesetzt werden. In-vitro-Versuche mit Langzeit- $\beta_2$ -Sympathomimetika

lassen vermuten, dass diese Substanzgruppe auch durch eine Beeinflussung der Adhäsionsprozesse antiinflammatorisch gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* wirkt. Ob diese Wirkung jedoch klinische Relevanz hat, bleibt abzuwarten /rein01/.

Da die Viskosität des CF-Sputums durch den hohen DNA-Gehalt, aus untergegangenen Abwehrzellen, insbesondere den neutrophilen Granulozyten, verstärkt wird, wurde zur Sekretolyse menschliches, DNA-spaltendes Enzym, die Dornase alpha gentechnisch hergestellt. Dieses Enzym mit Handelsnamen Pulmozyme ist inhalierbar und wird zunehmend in der Routine CF-Therapie eingesetzt. Pulmozyme ist die erste Therapieform, für die in der Langzeitanwendung über 1 Jahr in gut kontrollierten Untersuchungen signifikante Verbesserungen des  $FEV_1$  und eine Reduktion der Häufigkeit pulmonaler Exacerbationen mit der Notwendigkeit intravenöser Behandlungen nachgewiesen wurden. Dies trifft zu für klinisch stabile Patienten, älter als 5 Jahre und einem Ausgangs- $FEV_1/FVC$  von mehr als 40%. Es liegen jedoch keine Daten darüber vor, ob Pulmozyme die progressive Entwicklung einer Lungenzerstörung bei CF verhindert oder die Überlebenszeit vergrößert /gries01;1/, /fuchs94/.

Traditionell werden als Expektoranzien die inhalative hypertone Kochsalzlösung und Ambroxol eingesetzt, dessen Wirksamkeit jedoch noch nicht durch gute Studien belegt ist. Als weitere Expektoranzien sind noch Amilorid und Uridintriphosphat (UTP) zu erwähnen. Amilorid hemmt die Natriumabsorption, UTP aktiviert die „alternativen“  $Ca^{2+}$ -abhängigen Chloridkanäle. Für beide Substanzen ist eine viskoelastizitätssenkende und die mukoziliäre Clearance fördernde Wirkung belegt, die in Kurzzeitversuchen bei jungen CF-Patienten nachgewiesen ist /linde01/.

In der Antibiotikatherapie sind die wichtigsten bekämpften Keime *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenza* und *Pseudomonas aeruginosa*. Letzterer neigt zur Adhäsion und Kolonisation auf vorgeschädigter Schleimhaut. Sie bilden ein Alginat-Schutzschild, das auch die Antibiotikawirkung behindert und in der Sputumkultur als mukoides Wachstum imponiert. Der positive Einfluss einer aggressiven i.v. Antibiose auf die Prognose bei Mukoviszidose und die Lebensqualität der Patienten ist heute gesichert /rein98/.

Die bei CF bestehende ausgeprägte neutrophile Entzündung im Bereich der Bronchien mit daraus folgender Freisetzung von großen Mengen an neutrophiler Elastase bei gleichzeitig kompromittierter Proteaseabwehr lässt eine Therapie mit Antiproteasen sinnvoll erscheinen. Es stehen eine Reihe von potentiell geeigneten Substanzen zur Verfügung; die Erforschung ist jedoch noch nicht so weit gereift, dass es zur klinischen Anwendung kommen kann /vogel01/.

Die bisherigen Studien belegen, dass prinzipiell eine antiinflammatorische Therapie bei CF als sinnvoller Therapieansatz anzusehen ist. Orale Steroide scheinen zwar effektiv zu sein, sind jedoch wegen der Gefahr von Katarakt, persistierender Wachstumsretardierung sowie Hyperglykämien nicht für die Langzeittherapie geeignet. Inhalative Steroide stellen eine vielversprechende Alternative dar /ratjen01/. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie an erwachsenen CF-Patienten führte eine 6-wöchige inhalative Behandlung mit 1,6µg Budesonid pro Tag zu einer signifikanten Verminderung von bronchialer Hyperreagibilität, Dyspnoe und Husten /har95/. Andere Studien bei CF-Patienten zeigten keine signifikante Besserung der Lungenfunktion unter inhalativer Therapie mit Glukokortikoiden /könig98/. So ist anzunehmen, dass lediglich CF-Patienten mit bronchialer Hyperreagibilität von einer inhalativen Steroidtherapie profitieren. Jedoch ist selbst beim Einsatz von Präparaten mit geringer oraler Bioverfügbarkeit (Budesonid, Fluticason) bei hoher Dosierung (z. B. Budesonid über 600µg/d) bei Kindern mit systemischen Nebenwirkungen (Wachstum, Knochenmineralgehalt, Glukosetoleranz) zu rechnen /egm95/. Als wirksames Prinzip bei der Bekämpfung der neutrophilen Entzündung hat sich der frühe Einsatz von Ibuprofen erwiesen /köst98/. Besonders CF-Patienten < 13 Jahre mit guter Compliance scheinen von der Ibuprofen Therapie zu profitieren /konstan95/.

Ein weiteres antientzündliches Medikament, das in der CF-Therapie routinemäßig zum Einsatz kommt, ist das Vitamin E, das als Antioxidans freie Radikale inaktiviert und somit Zellen vor oxidativen Membranschäden bewahrt /burton89/.

Ein neuer Therapieansatz in der antiinflammatorischen Therapie ist der Einsatz von Omega-3-Fettsäure-reichem Fischöl.

## 1.1 Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren

Die Omega-3-Fettsäuren werden seit ca. 30 Jahren den essentiellen Fettsäuren zugeschrieben. Essentiell sind Substanzen, die für zahlreiche Organstrukturen und -funktionen unerlässlich sind, aber vom Organismus selbst nicht synthetisiert werden können und daher mit der Nahrung aufgenommen werden müssen. Die alpha-Linolensäure ist die Ausgangssubstanz der Omega-3-Fettsäuren, aus der Linolsäure leiten sich die Omega-6-Fettsäuren ab. Deren langkettige Metabolite (Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure sowie die Arachidonsäure) kann der Mensch selbst synthetisieren /kol86/. Dies ist in Abb.1.1 dargestellt. Diese theoretische Möglichkeit ist aber vom menschlichen Organismus nur in sehr beschränktem Maße zu verwirklichen, da die delta-6-Desaturase beim Menschen eine sehr geringe Aktivität aufweist /singer00/, und diese nicht ausreicht, um in ausreichender Menge Arachidonsäure sowie Eicosapentaensäure zu synthetisieren, so dass diese auch als essentiell anzusehen sind.

Die Omega-3-Fettsäuren und die Omega-6 Fettsäuren, gehören zur Gruppe der mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Der entscheidende Unterschied zwischen ihnen besteht in der Position der für sie typischen Doppelbindungen im Molekül. Wie Abb.1.2 zeigt, ist bei den Omega-3-Fettsäuren die erste von mehreren Doppelbindungen bereits am 3. Kohlenstoffatom (gerechnet vom Methylende des Fettsäuremoleküls) lokalisiert, bei den Omega-6-Fettsäuren dagegen erst am 6. Kohlenstoffatom. Aus Abb.1.2 ist außerdem ersichtlich, dass die Omega-3-Fettsäuren bei gleicher Kettenlänge jeweils eine Doppelbindung mehr besitzen als die Omega-6-Fettsäuren. Die Omega-3-Fettsäuren sind also ungesättigter als die entsprechenden Omega-6-Fettsäuren /singer00/.

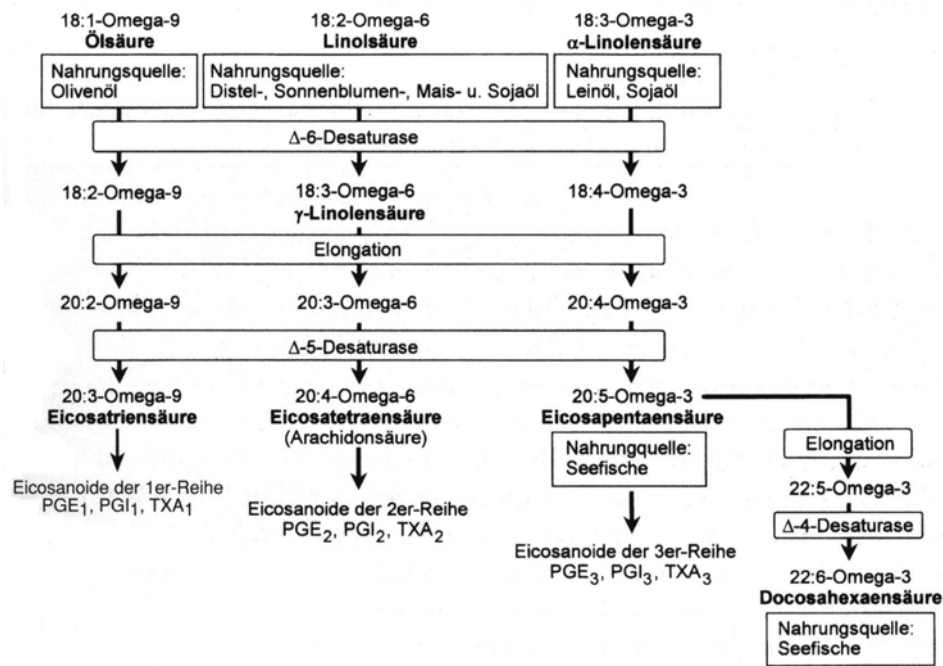
Beide essentiellen Fettsäuren werden durch Desaturation und Kettenelongation in die langkettigen hochungesättigten Fettsäuren (LCP = long-chain-polyunsaturated) mit 20 und 22 C-Atomen metabolisiert (s. Abb. 1.2). Aus der Linolsäure entsteht die Arachidonsäure und aus der alpha-Linolensäure die Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure /kol86/.

Die Eicosapentaensäure (EPA) hat 5 Doppelbindungen, deren erste sich am 3. C-Atom befindet (die weiteren Doppelbindungen sind am 6., 9., 12. und 15. Kohlenstoffatom lokalisiert). Die Arachidonsäure (AA) hat zwar ebenfalls eine Kettenlänge von 20 Kohlenstoffatomen, aber nur 4 Doppelbindungen, deren erste am 6. C-Atom liegt ( die anderen Doppelbindungen befinden sich am 9., 12. und 15. C-Atom).

Darüber hinaus spielt noch eine andere Omega-3-Fettsäure eine wesentliche Rolle: die Docosahexaensäure (DHA). Sie hat 22 C-Atome und 6 Doppelbindungen. Die erste Doppelbindung vom Methylende der Fettsäurekette befindet sich ebenfalls am 3. C-Atom (die

weiteren Liegen am 6., 9., 12., 15. und 18. C-Atom). Diese Fettsäure ist demnach die ungesättigste unter den Omega-3-Fettsäuren /singer00/.

**Abbildung 1.1.:** Natürliche Quellen der wichtigsten mehrfach ungesättigten Fettsäuren und deren Stoffwechsel /singer00/



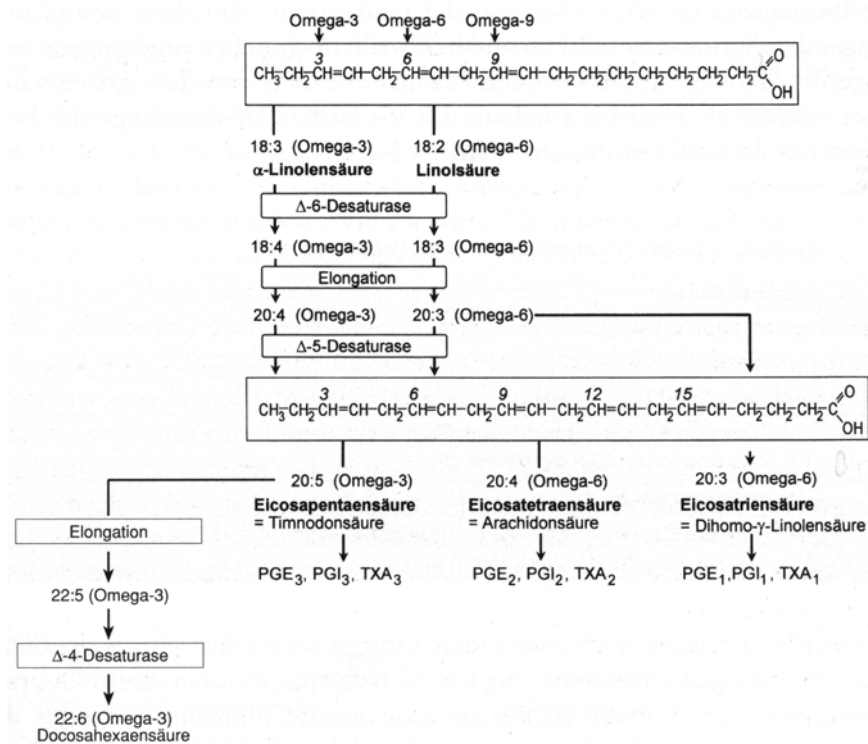
(PG = Prostaglandin, TX = Thromboxan, Desaturase = Enzym zur Bildung einer weiteren Doppelbindung, Elongation = Verlängerung der Fettsäurekette um zwei weitere Kohlenstoffatome)

Wie in Abb.1.1 dargestellt konkurrieren die Omega-3, Omega-6 sowie die nicht essentiellen Omega-9-Fettsäuren bei der Biosynthese ihrer stärker ungesättigten Derivate um ein gemeinsames Enzymsystem, das in den Membranen des endoplasmatischen Reticulums vieler Gewebe lokalisiert ist. Dabei nimmt die Affinität der ungesättigten Fettsäuren zum desaturierenden Enzymsystem in der Reihenfolge Omega-9, Omega-6 und Omega-3 zu. Das heißt die Affinität steigt je ungesättigter die Fettsäuren sind. Entsprechend beeinträchtigt die alpha-Linolensäure (18:3 Omega-3) im Sinne einer kompetitiven Hemmung die Desaturierung der Linolsäure (18:2 Omega-6) und in stärkerem Ausmaß auch der Ölsäure /kol86/.

Wie schon erwähnt, besitzt die delta-6-Desaturase beim Menschen nur eine geringe Aktivität und es gibt Beweise, dass die delta-6 Desaturase Aktivität mit dem Alter abnimmt, und diese ebenfalls bei Frühgeborenen, Hypertonikern und Diabetikern eine eingeschränkte Funktion besitzt /simop91/.

Die alpha-Linolensäure ist enthalten in Leinöl (50-65%) und in Sojaöl (10%) /singer00/. EPA und DHA finden sich mit hoher Konzentration in Fischöl, besonders in fettreichen Fischarten (Makrele, Lachs, Thunfisch) /simop91/. Die Linolsäure ist reichlich in vielen Pflanzenölen und daraus hergestellten Margarinesorten enthalten. Im Sonnenblumenöl beträgt ihr Anteil beispielsweise bis zu 75%, im Maisöl 60% /singer00/.

**Abbildung 1.2:** Systematik und Syntheseweg der wichtigsten mehrfach ungesättigten Fettsäuren /singer00/



Erläuterungen: PG = Prostaglandin, TX = Thromboxan, C = Kohlenstoff, H = Wasserstoff, O = Sauerstoff,

Die AA kommt hauptsächlich in den Phospholipiden von Getreide gefütterten Tieren vor /simop91/. Im menschlichen Organismus befindet sich die alpha-Linolensäure in Triglyceriden, Cholesterol-Ester und in kleinen Mengen auch in Phospholipiden. EPA ist Bestandteil von Triglyceriden, Cholesterol-Ester und Membranphospholipiden, DHA ist vorwiegend in Membranphospholipiden zu finden. Besonders reich an DHA im menschlichen Organismus ist die Cortex cerebri, die Retina, der Hoden und das Sperma /simop91/. Ihr Mangel kann zu erheblichen Funktionseinschränkungen dieser Organe führen /singer00/.

Die AA sowie schon erwähnt die EPA sind wichtige Bestandteile von Membranphospholipiden. Eine wesentliche Bedeutung der LCP-Fettsäuren ist demnach in ihrer Funktion als



Membranbestandteil zu sehen. Mit bevorzugtem Einbau in die beta-Position polarer Phospholipide sind sie unverzichtbare Bestandteile aller Membranen des Körpers /kol86/. Vom Fettsäuremuster der Membranphospholipide hängen zahlreiche Membraneigenschaften ab, vor allem deren Fluidität, die Permeabilität für den Stoffaustausch, die Aktivität membrangebundener Enzyme und Rezeptoren sowie die elektrische Reizantwort /kol90/. Eine weitere wesentliche Bedeutung von AA und EPA liegt in der fortgesetzten Metabolisierung der langkettigen ungesättigten Fettsäurederivate zu hochwirksamen Mediatoren, den Eicosanoiden (Prostacycline, Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxane ), die an zahlreichen physiologischen Abläufen im menschlichen Organismus beteiligt sind (s. Abb.1.1).

**Tabelle 1.1:** Wirkungen der verschiedenen Eicosanoide

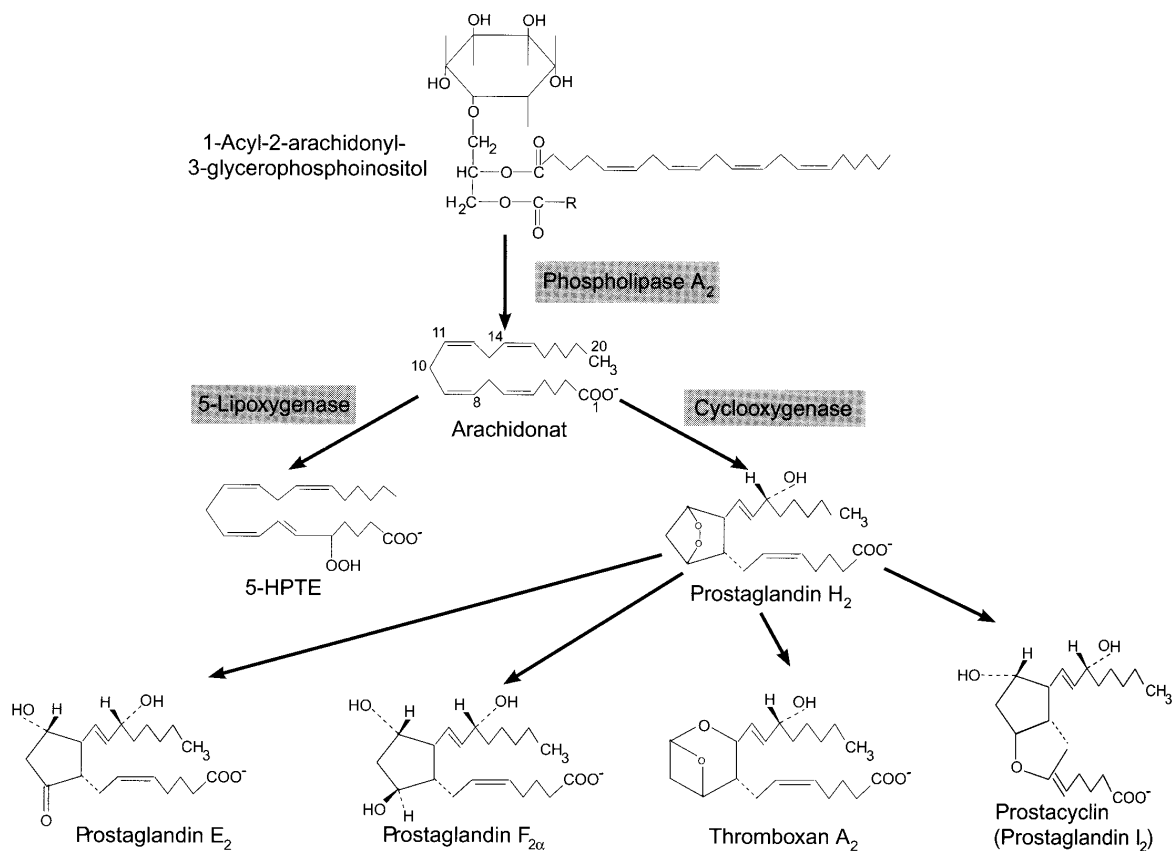
	<b>Eicosanoide</b>	<b>Wirkungen</b>
<b>Omega-6-FS AA</b>	Prostaglandin I <sub>2</sub>	gefäßerweiternd, gerinnungshemmend
	Thromboxan A <sub>2</sub>	gefäßverengend gerinnungsfördernd
	Leukotrien B <sub>4</sub>	stark entzündungsfördernd (chemotaktisch bes. auf PMN)
<b>Omega-3-FS EPA</b>	Prostaglandin I <sub>3</sub>	gefäßerweiternd, gerinnungshemmend
	Thromboxan A <sub>3</sub>	fast inaktiv
	Leukotrien B <sub>5</sub>	schwach entzündungsfördernd

Eicosanoide haben eine Bedeutung für die entzündlichen und immunologischen Prozesse und regulieren den Tonus der glatten Muskulatur, den Blutdruck, die Thrombozytenaggregation, die Artherosklerose-Entwicklung, gastrointestinale, urogenitale und pulmonale Funktionen (s.Tab.1.1). Die Eicosanoide werden in vielen Geweben und Zellarten gebildet. Ihre Biosynthese beginnt an der Membran, wo die Phospholipase A<sub>2</sub> die AA aus den Membranphospholipiden abspaltet /rehner02/. Die AA ist das Substrat zweier Enzyme: der Cyclooxygenase und der 5-Lipoxygenase wie in Abb.1.3 dargestellt ist.

Mithilfe der Cyclooxygenase entstehen aus AA sehr kurzlebige Zwischenprodukte das Thromboxan A<sub>2</sub> und die Prostaglandine A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, und I<sub>2</sub>. Die genannten Prostaglandine werden auch als die Prostaglandine der 2er- Reihe zusammengefasst. Sie haben unterschiedliche Wirkungen. Das wichtigste Prostaglandin ist das Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>). Es wirkt gefäßerweiternd und gerinnungshemmend, indem es die Thrombozytenaggregation verhindert. Der effektive Gegenspieler ist das Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), welches eine gefäßverengende Wirkung hat und die Thrombozytenaggregation fördert (s. Tab.1.1).

Aus EPA entstehen mithilfe des Enzyms Cyclooxygenase das Thromboxan A<sub>3</sub> und die Prostaglandine der 3er-Reihe A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub>, D<sub>3</sub>, E<sub>3</sub> und I<sub>3</sub>. TXA<sub>3</sub> hat im Gegensatz zum TXA<sub>2</sub> kaum eine gefäßverengende und gerinnungsfördernde Wirkung. Diese unterschiedliche Aktivität wird in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen genutzt. Die diätetische Zufuhr von EPA in Form von Fischöl bewirkt durch die kompetitive Hemmung eine Erhöhung von der wenig aktiven TXA<sub>3</sub> zulasten von TXA<sub>2</sub>, so dass die gefäßerweiternde Wirkung u. a. zur Senkung des Blutdruckes führt.

**Abbildung 1.3:** Biosynthese der Eicosanoide aus der AA /rehner02/

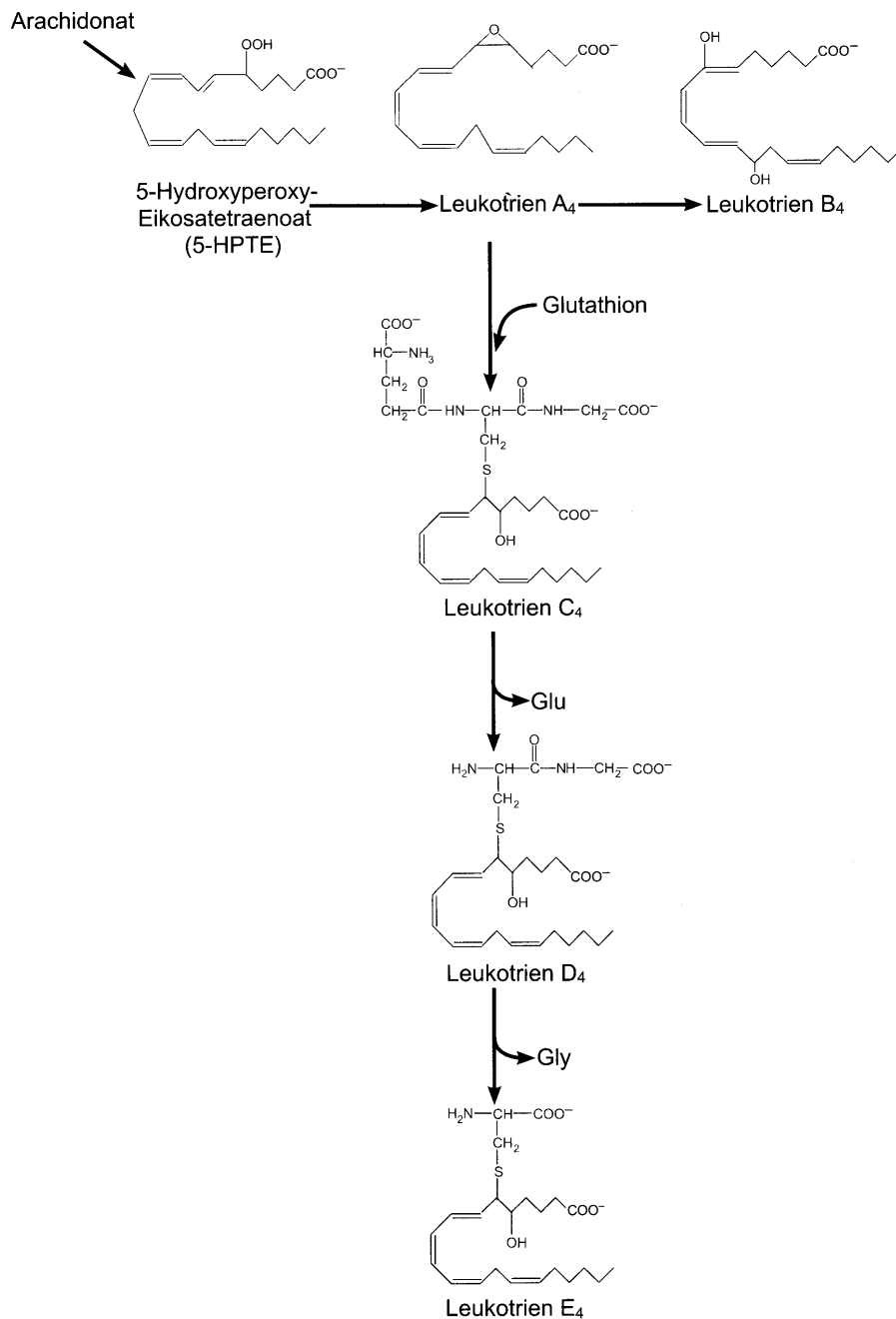


Wie in Abb. 1.4a u. 1.5 ersichtlich, werden die Leukotriene durch die Vermittlung des Enzyms 5-Lipoxygenase (5-LOX) gebildet. Das Produkt der 5-Lipoxygenase-Reaktion ist das 5-Hydroperoxyeicosatetraenoat (5-HPTE), wovon sich die Leukotriene, Hydroxy- und Hydroperoxy-Derivate von C<sub>20</sub>-Fettsäuren, ableiten (s. Abb.1.3a).

Bei der 5-Lipoxygenase-Reaktion kommt es zur Bildung eines Hydroperoxids am C-Atom 5 der AA, das durch Umlagerung der Doppelbindungen in Leukotrien A<sub>4</sub> übergeht. Daraus entsteht durch die Epoxyhydrolase das Leukotrien B<sub>4</sub> oder durch Verknüpfung mit Glutathion mittels der Glutathion-5-Transferase das Leukotrien C<sub>4</sub>. Abspaltung eines Glutamylrestes

führt zu Leukotrien D<sub>4</sub>, woraus durch Eliminierung eines Glycylrestes das Leukotrien E<sub>4</sub> wird /rehner02/.

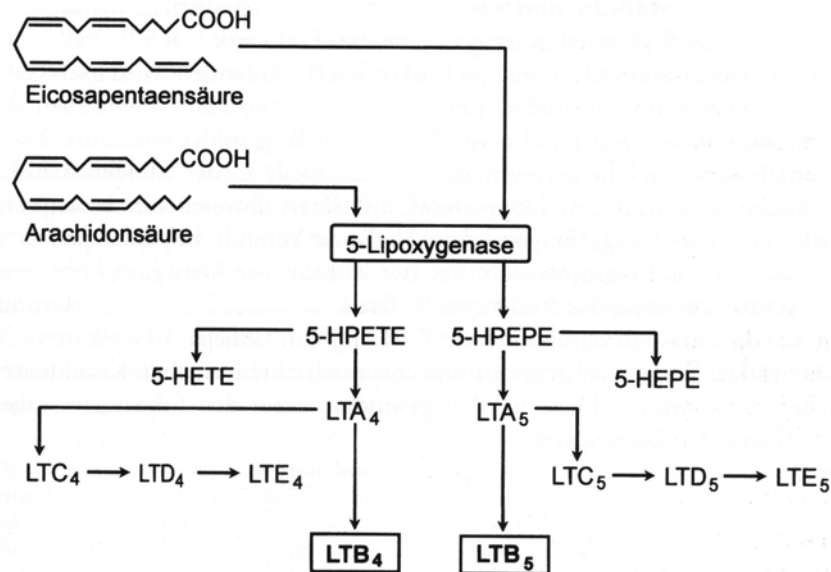
**Abbildung 1.3a:** 5-Lipoxygenaseprodukte aus der AA /rehner02/



Alle Leukotriene sind sehr kurzlebige Substanzen. Ihre Hauptentstehungsorte sind die Leukozyten (PMN) und Mastzellen. Für die Vorgänge bei der Entzündung sind die Leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) besonders wichtig, da sie die chemokinetische und chemotaktische Aktivität der Leukozyten erhöhen. Die Leukotriene tragen zur Immigration von Leukozyten in das entzündete Gewebe bei /pharma99/. Aus der AA entstehen die Leukotriene der sogenannten 4-er Reihe, d. h. mit 4 Doppelbindungen. Aus der EPA werden die Leukotriene

der sogenannten 5-er Reihe gebildet. Das Leukotrien B<sub>5</sub> (LTB<sub>5</sub>) ist 10-mal schwächer chemotaktisch wirksam als LTB<sub>4</sub>.

**Abbildung 1.4:** 5-Lipoxygenaseprodukte /singer00/



Beide AA und EPA konkurrieren um das Enzym 5-Lipoxygenase zur Leukotriensynthese, wobei die EPA eine größere Affinität zur 5-Lipoxygenase aufweist und somit eine kompetitive Hemmung gegenüber der Omega-6-AA ausübt (s. Abb.1.4). Daraus folgt die Verminderung der Bildung von LTB<sub>4</sub> durch vermehrte Bildung von LTB<sub>5</sub>, welche eine Abschwächung der Chemotaxis von Leukozyten bewirkt /bjerv89/. Die Leukotriene LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> entsprechen den sogenannten slow reacting substances of anaphylaxis, welche in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale von Bedeutung sind. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> erhöhen die vaskuläre Permeabilität und wirken kontrahierend auf die glatte Muskulatur wie die Bronchialmuskulatur. Bei CF sind bisher nur die Leukotriene LTB<sub>4</sub> und LTD<sub>4</sub> näher untersucht worden /dör01/.

Die Phospholipase A<sub>2</sub> wird durch das Lipocortin gehemmt. Da die Produktion von Lipocortinen in verschiedenen Zellen des Organismus (u. a. Neutrophile, Makrophagen) durch Glukokortikoide induziert wird, ergibt sich hier die Verbindung zwischen Eicosanoiden und Corticosteroiden, die sich als Drosselung der Eicosanoidsynthese bei hoher Corticosteroidaus-schüttung manifestiert und die antientzündliche Wirkung der Cortisontherapie erklärt. Die Cyclooxygenase dagegen wird durch Salicylate gehemmt und damit die Bildung der Prostaglandine und des Thromboxans /rehner02/.

Saak et al. zeigten 1990 in einer Studie, dass bei CF-Patienten eine erhöhte Synthese von LTB<sub>4</sub> vorliegt im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe /saak90/. Die Bedeutung der 5-

Lipoxygenaseprodukte bei CF-Patienten zeigte sich auch in Untersuchungen von Dürr et al. 1993, wo bei Kindern und Jugendlichen mit CF PMN aus venösem Blut isoliert und mit A23187 sowie PAF bzw. FMLP stimuliert wurden. Bei CF zeigte sich eine erhöhte Synthese der proinflammatorischen 5-LOP, verglichen mit einer Kontrollgruppe von gesunden Kindern /dürr93/. In einer weiterhin durchgeführten Studie von Keicher et al. 1995 wurden PMN aus venösem Blut von CF-Patienten mit A23187 ohne und mit Zugabe von freier isolierter EPA oder einer für die enterale Applikation entwickelten, EPA-reichen Fischölpräparation (mit zugegebener Lipoproteinlipase) stimuliert. Dabei trat durch Fischöl eine praktisch vollständige Suppression der Synthese der proinflammatorischen 5-LOP der 4-er Reihe auf. Statt dessen wurden inaktive 5-LOP der 5-er Reihe gebildet /keich95/.

Diese in vitro Ergebnisse eröffnen die Hypothese, dass eine diätetische Behandlung mit EPA-reichem Fischöl auch in vivo zu einer Reduzierung der für CF typischen Entzündungsabläufe führt. Eine in Australien durchgeführte Studie bei 19 CF-Patienten mit Analyse der Fettsäureprofile in den strukturell wichtigen Plasmaphospholipiden zeigte eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren und der Lungenfunktion ( $FeV_1$ ), d. h. bei günstiger Versorgung mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren bestand eine bessere pulmonale Situation der Patienten /gibs86/. Die Studie von Lawrence et al. 1993 zeigte nach 6-wöchiger oraler Gabe von Fischölkapseln mit täglicher Zufuhr von 2,7g EPA an 9 CF-Patienten im Vergleich zu 7 Patienten unter einem Placebo-Präparat einen signifikanten Rückgang der zuvor pathologisch vermehrten Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten, einen Rückgang der erhöhten Sputumproduktion, eine Verbesserung des Schwachmann-Punktindex sowie eine Verbesserung von Lungenfunktionsparametern ( $FeV_1$  und Vitalkapazität) /lawr93/. Ursprünglich war diese Studie mit 19 CF-Patienten als crossover-Studie gestaltet, aber es wurde trotz einer washout Periode über 12 Wochen ein carry-over Effekt beobachtet, so dass nur die Ergebnisse der 16 Teilnehmer statistisch ausgewertet wurden, welche die ersten 6 Wochen der Studie beendeten /beckles02/.

Bei anderen Erkrankungen, denen Stoffwechsel-, Gerinnungs- und Durchblutungsstörungen sowie chronische Entzündungsvorgänge und immunologische Reaktionen zu Grunde liegen, gibt es ausführliche Untersuchungen, die einen Benefit von Omega-3-Fettsäuren belegen. Erfolgversprechend zeigt sich die diätetische Behandlung mit Fischöl bei der Hyperlipidämie, der Hypertonie, der KHK, dem Diabetes, der Psoriasis, der rheumatoiden Arthritis und den entzündlichen Darmerkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa /singer00/. Während für diese chronischen Erkrankungen Behandlungserfolge durch Studien gut belegt wurden, liegen

für weitere Erkrankungen (Depression, Schizophrenie, Alzheimer Krankheit, Multiple Sklerose und die IgA-Nephropathie) nur orientierende Untersuchungen vor. /singer00/.

## 1.2 Pulmonale Entzündungsprozesse in Beziehung zum Fettstoffwechsel

Die Lunge besitzt ein basales Abwehrsystem, das innate host defense system, welches im Gegensatz zum adaptiven Immunsystem (B-, T-Lymphozyten) steht /bals01/.

**Tabelle 1.2:** Sezernierte antimikrobielle Substanzen

<b>Kleinmolekular (MG&lt;10 000)</b>
Defensine
Cathelizidine
NO
<b>Großmolekular (MG&gt;10 000)</b>
Surfactantproteine
SLPI
Lysozym
Laktoferrin
Fibronektin
Phospholipase A2
Histonprotein
Komplement
Mucus

Das basale Abwehrsystem stellt zeitlich und räumlich eine erste Barriere gegen Pathogene dar und ist wichtig für die Initiierung des adaptiven Immunsystems. Es besteht aus Phagozyten (PMN), Makrophagen und den antimikrobiellen Substanzen (s. Tab.1.2), die sowohl aus respiratorischen Epithelzellen als auch aus PMN sezerniert werden.

Bei CF führt ein Ausfall der CFTR-Funktion zu einem Defekt des basalen Abwehrsystems. Wie der Ausfall des Ionenkanals zu dieser Störung führt ist letztlich ungeklärt. Primäre, vor allem aber sekundäre Beeinträchtigungen der Funktionszustände einzelner oder mehrerer dieser antimikrobiellen Substanzen können bei cystischer Fibrose zur Unfähigkeit der kompletten Elimination der Pathogene aus dem Atemtrakt führen /bals01/.

Hierbei spielen die polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) pathophysiologisch eine zentrale Rolle. Khan et al. fanden 1995 in der bronchoalveolären Lavage von CF-Säuglingen < 12 Monate eine von PMN dominierte Entzündungsreaktion mit erhöhten Konzentrationen an neutrophiler Elastase, auch ohne dass bakterielle Erreger isoliert werden konnten. Auch das proinflammatorische Zytokin IL-8 wurde in erhöhter Konzentration nachgewiesen /khan95/. Dies führte zu der Annahme, dass die durch aktive Proteasen gekennzeichneten entzündlichen Reaktionen vielleicht sogar der Infektion

vorausgehen und nicht erst durch diese induziert werden /schust01/. Die zentrale Rolle der PMN mit den für CF typischen Beeinträchtigungen ist in Abb.1.5 dargestellt.

Die PMN werden im Knochenmark gebildet. Normalerweise befinden sich 90% der PMN im Knochenmark, nur 2-3% im zirkulierendem Blut und der Rest im Gewebe. Eine bakterielle Infektion und humorale Signale (Zytokine Il-8, Il-1, Komplementfaktor C3, Leukotrien B<sub>4</sub>) bewirken eine Freisetzung von Granulozyten aus dem Knochenmark ins Blut. Im Blut verteilen sich die PMN je zur Hälfte auf einen marginalen Pool an den Gefäßwänden und auf einen mit dem Blut zirkulierenden Pool. Die Aufenthaltsdauer der Granulozyten im peripheren Blut ist kurz (T<sub>50</sub> ca. 7 h). Aufgrund ihrer amöboiden Beweglichkeit können die Granulozyten die Kapillaren verlassen und in Gewebe einwandern oder Schleimhäute durchwandern. Ihr Abbau erfolgt im Retikulohistiozytärem System (RHS) /hero96/.

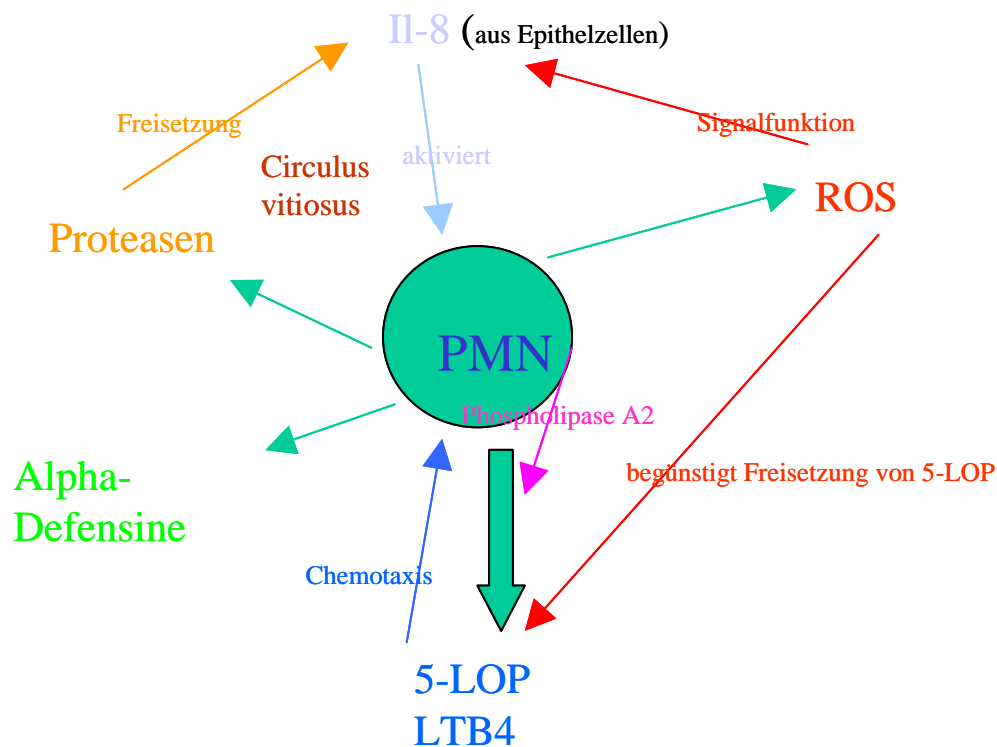
PMN sind einerseits selbst in der Lage durch Phagozytose Pathogene zu eliminieren, andererseits sezernieren sie Substanzen, die der Infektabwehr dienen (s Abb.1.5). Dazu gehören in erster Linie die Proteasen (neutrophile Elastase, Cathepsin G, Proteinase I), wobei besonders die neutrophile Elastase bei CF-Patienten von Bedeutung ist, da diese in hoher Aktivität in der BAL von CF-Patienten gefunden wurde /khan95/. Die Freisetzung von Proteasen dient eigentlich der gesunden Infektabwehr, doch die exzessive Freisetzung wie es in CF-Atemwegen der Fall ist, führt zu einer proteolytischen Zerstörung von Lungengewebe. Die neutrophile Elastase führt zum Abbau von extrazellulärem Strukturprotein, z.B. Elastin, Kollagen, Fibronectin. Außerdem hat sie eine sekretionsfördernde Wirkung für Sekret produzierende und freisetzende Zellen, insbesondere für die submukösen Drüsenzellen /schust01/. Weiterhin induziert die Elastase die Genexpression von Interleukin-8 (Il-8). Il-8 ist der wichtigste chemotaktische Mediator für PMN in CF-Atemwegen /levine98/.

Es fand sich bei der Inkubation der Bronchialepithelzellen mit Elastase nicht nur eine Akkumulation von Il-8, sondern auch eine gesteigerte chemotaktische Aktivität von PMN als Ausdruck einer Il-8 Wirkung im Medium. Somit unterhält die lokale Präsenz von Elastase einen Circulus vitiosus, der die chronisch-entzündliche Reaktion in den Atemwegen der CF-Patienten aufrechterhält (s. Abb.1.5).

Die in den Zellen der Bronchialschleimhaut produzierte Antiproteasen secretory leukoprotease inhibitor (SLPI) ist bei CF funktionell nicht mehr aktiv, da sie durch Bindung im Komplex mit Proteasen oder Oxidantien inaktiviert wird. Damit kommt es zu einem Ungleichgewicht zugunsten der Proteasen /schust01/. Bei gesunden Menschen finden sich keine Proteasen in der Bronchialschleimhaut, da diese durch Antiproteasen inhibiert werden. Eine weitere Schlüsselrolle in der Infektabwehr spielen die Oxidanzien, die sogenannte

reaktive O<sub>2</sub>-Spezies (ROS), indem sie an der Abtötung phagozytierter Erreger mitwirken. ROS ist eine Gruppe hochreaktiver chemischer Verbindungen, welche Elektronen von anderen Molekülen übernehmen; liegt dieser Elektrophilie die Präsenz eines ungepaarten Elektrons in der Elektronenhülle zugrunde, so spricht man von einem Radikal /behr01/.

**Abbildung 1.5:** Die neutrophilen Entzündungsreaktionen bei CF



Die Wirkungen der ROS sind zum einen unspezifische oxidative Läsionen an Proteinen, Lipiden und DNA, welche zum Funktionsverlust und Zelltod führen. Weiterhin hat sie eine Signalfunktion auf Zytokine, wie z. B. IL-8, welches bei CF den oben beschriebenen Circulus Vitiosus mit vermehrter Ausschüttung von Proteasen verstärkt. Zudem beeinflusst die ROS den Arachidonstoffwechsel und begünstigt durch die Aktivierung der Phospholipase A2 die lokale Freisetzung von AA-Metaboliten, wie dem LTB<sub>4</sub>. Bei CF herrscht ein Mangel an Antioxidantien, so dass es zu einem prooxidativem Milieu im bronchopulmonalen Gewebe von CF-Patienten kommt. Der Mangel an Antioxidantien liegt zum einen an der durch die exokrine Pankreasinsuffizienz eingeschränkten Resorption der fettlöslichen Vitamine A und E und zum anderen besteht bei CF ein Mangel an Glutathion im epithelialen Flüssigkeitsfilm des Alveolarepithels sowie im Serum der Patienten /roum93/. Glutathion spielt eine zentrale Rolle im Antioxidantienhaushalt der Lunge. Die Ursache für den generalisierten



Glutathionmangel bei CF ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Neben der verminderten enteralen Resorption werden Leberfunktionsstörungen als mögliche Ursache vermutet /roum93/. Neuere Untersuchungen haben außerdem gezeigt, dass CFTR auch für den Transport von GSH aus den Zellen eine Rolle spielt und dass dieser Transportweg bei CF-Patienten gestört ist /lins98/,/behr01/. Das prooxidative Milieu und der darüber hinaus bestehende Synergismus mit bakteriellen Toxinen und proteolytischen Enzymen führt zu oxidativen Läsionen wie gesteigerter Lipidperoxidation, DNS- und Proteinoxidation, was eine schädigende Wirkung auf zellulärer und struktureller Ebene hat.

Das antimikrobielle Peptid alpha-Defensine findet sich in den primären Granula neutrophiler Granulozyten. Im Verlauf der Akkumulation von PMN bei der Atemwegsentszündung bei CF kommt es zu hohen Konzentrationen an alpha-Defensinen in den Atemwegen, welche zytotoxische Effekte zur Folge haben können /bals01/.

Wie schon in Kap.1.1 beschrieben, spielen die 5-LOP, die in den Membranphospholipiden der PMN aus der AA entstehen, eine besondere Rolle unter den proinflammatorischen Substanzen, da sie ein wichtiges chemotaktisches Signal auf die PMN ausüben und somit ebenfalls einen Circulus vitiosus aufrechterhalten.

Die Phospholipase A<sub>2</sub>, die unter anderem die AA aus den Membranphospholipiden abspaltet, gilt entsprechend als antimikrobielle Substanz (s. Abb.1.5 u. Tab.1.2). Phospholipase A<sub>2</sub> besitzt selbst antibakterielle Aktivität gegen Staphylokokkus aureus und andere grampositive Bakterien, nicht jedoch gegen gramnegative Organismen wie Pseudomonas aeruginosa /qu98/.

Bei CF weisen indirekte Daten aus dem Sputum auf eine erhöhte Aktivität der Phospholipase A<sub>2</sub> hin /gries97/. Für eine gestörte Regulation der Phospholipase A<sub>2</sub> bei CF-Patienten spricht auch, dass bei ihnen dieses Enzym durch Dexamethasongabe nicht gehemmt werden kann /carls86/. Durch eine erhöhte Aktivität der Phospholipase A<sub>2</sub> wird AA in verstärktem Maße aus der Membran freigesetzt und führt somit zu einer erhöhten Synthese der 5-LOP. Dies weist auf die Möglichkeit eines erhöhten Umsatzes der langkettigen hochungesättigten Fettsäuren bei Mukoviszidose-Patienten hin /kol92/. Die mangelhafte Versorgung mit essentiellen Fettsäuren kann zum großen Teil auch durch die zumeist bestehende exokrine Pankreasinsuffizienz und die hierdurch induzierte Fettmalabsorption erklärt werden /kols94/.

Die AA-Metabolite haben einen erheblichen Einfluss auf den pulmonalen Entzündungsverlauf und sind in den Membranphospholipiden der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit bei CF-Patienten deutlich erhöht. Lange wurde geglaubt, dass die erhöhten AA-Metabolit-Konzentrationen eine Folge der Lungeninfektion seien. Diese Erklärung hat

sich geändert seit Heeckeren et al. 1997 zeigte, dass eine *P. aeruginosa* Infektion bei CFTR mutierten Mäusen eine erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Substanzen zur Folge hatte im Vergleich zu gesunden Mäusen /heek97/. Miele et al. zeigten 1997, dass bei CF die CFTR-Mutation deltaF508 (im Vergleich mit fehlender Mutation) vereinbar ist mit einer gesteigerten Aktivität der Phospholipase A<sub>2</sub> und somit einer erhöhten Ausschüttung von AA aus den Membranphospholipiden von pulmonalen Epithelzellen /miele97/. Berguerand et al. zeigten 1997, dass pulmonale Epithelzellen von verschiedenen CF-Patienten mit der Mutation deltaF508 unter Einwirkung von Bradykinin eine vermehrte AA-Freisetzung durch erhöhte Phospholipase A<sub>2</sub> Aktivität aufweisen als normale Epithelzellen /bergu97/. Somit besteht sehr wahrscheinlich ein Zusammenhang zwischen erhöhter Phospholipase A<sub>2</sub> Aktivität und dem Basisdefekt bei CF. Ein therapeutischer Einsatz von synthetischen Phospholipase Inhibitoren könnte eine weitere Perspektive darstellen. Hierbei sollten jedoch auch die potenten bakteriziden Eigenschaften dieser sekretorischen Phospholipase berücksichtigt werden /gries01/. Es stellt sich somit die Frage, ob das Ausmaß der qualitativen Veränderung der Fettsäureversorgung mit Omega-3-Fettsäuren bei CF-Patienten zu einer Verbesserung der pulmonalen Situation, d.h. Supprimierung der proinflammatorischen Substanzen, führt, sowie zu einer Besserung des gesamten klinischen Verlaufs.

### **1.3 Fragestellung**

Welchen Einfluss hat eine Supplementierung mit Omega-3 Fettsäure-reicher Fischölpräparation über 12 Monate auf die Lungenfunktionsparameter, das Gewichtsverhalten (LSG), den Allgemeinzustand (Krämer-Index), die Entzündungsparameter, klinisch erkennbare Entzündungsreaktionen sowie auf das Fettsäureprofil der Plasmaphospholipide bei CF-Patienten?

## 2 Studiendesign, Material und Methode

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1 Aufbau der Multicenterstudie und Fallzahlschätzung

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive placebokontrollierte Doppelblindstudie, an der 10 deutsche CF-Ambulanzen (s.Tab.2.1) teilgenommen haben.

**Tabelle 2.1:** Aufstellung der an der Studie beteiligten CF-Ambulanzen

Beteiligte CF-Ambulanzen
· Dr. Sibylle Koletzko, Dr. Irene Müller, Dr. Andrea Schürmann, Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt, Kinderpoliklinik d. Univ. München
· Dr. Busch, Prof. Dr. M. Stern, Univ.-Kinderklinik Tübingen
· Dr. J. Steffan, Priv.-Doz. Dr.Klaus-Michael Keller, Univ.-Kinderklinik Bonn
· Dr. med. Lietz, Univ.-Kinderklinik Leipzig
· Priv.-Doz. Dr. J. Henker, Univ.-Kinderklinik Dresden
· Dr. med. S. Brömme, Univ.-Kinderklinik Halle-Wittenberg
· Dr. med. Rudolf Franz, Kinderklinik der TU München
· Dr. Herbert Müller, Univ.-Kinderklinik Freiburg
· Prof. Dr. med. Ludwig Wille, Univ.-Kinderklinik Heidelberg
· Dr. med. Anna Wolf, Univ.-Kinderklinik Ulm

Von den 10 Ambulanzen wurden in einem Zeitraum von 1,5 Jahren (6/95-10/96) 69 Patienten rekrutiert, die nach einem vorgegebenen Randomisierungsplan der Wirkstoffgruppe oder der Placebogruppe zugeteilt wurden. Nach einer Fallzahlschätzung sollten ursprünglich 100 Probanden an dieser Studie teilnehmen. Bei einer 80 %igen Chance, einen als biologisch relevant angesehenen Unterschied von 10 Prozentpunkten der primären Zielgröße FEV<sub>1</sub> bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu erkennen und einer angenommenen Standardabweichung von 20 % ergab sich nach  $n=16 \times SD^2/D^2$  eine Fallzahl von 64. Bei einer angenommenen Rate an Non-Compliance nach Studienaufnahme von 20 % sind 80 Patienten zu rekrutieren, bei Annahme weiterer Ausfälle im Laufe der einjährigen Therapiedauer durch interkurrente Komplikationen sind insgesamt 100 Patienten zu rekrutieren.

Die ersten Patienten wurden im Juni 1995 rekrutiert. Da die Rekrutierung langsam voranschritt und die Dauer der Studienteilnahme pro Patient mit 15 Monaten recht lang war, wurde die Rekrutierung zum Oktober 1996 zeitlich begrenzt, so dass sich bis zu dem vorgegebenen Zeitpunkt 69 Studienteilnehmer fanden (s. Kap.3.1).

Der Randomisierungsplan wurde von der Firma Omega-Pharma aus Berlin, die die Ölkapseln zur Verfügung stellte, entwickelt und der verschlüsselte Code lag dort unter Verschluss. Dieser wurde erst gebrochen, nachdem die statistische Auswertung abgeschlossen war.

Einer der beiden Vergleichsgruppen erhielt das EPA- und DHA-reiche Fischöl, die andere Gruppe Maiskeimöl. Beide Öle wurden in Form von transparenten Kapseln (500mg/Kps) verabreicht, die sich weder optisch noch im Geruch voneinander unterschieden. Die Kapseln waren in Dosen (200 Kps/Dose) verpackt. Die Packungen wurden entsprechend dem Blindcharakter der Studie mit einem Code versehen. Die Kapseldosen waren codiert und wurden unterschieden durch die Buchstaben F und D. Die Dosen wurden in höchstens 3-monatigen Intervallen durch die betreuenden Ambulanzen an die Patienten ausgegeben. Nicht verbrauchte Packungen wurden wieder eingesammelt, um eine Gegenkontrolle der Compliance zu erreichen. Eine eventuell notwendige Anpassung der Pankreasenzymdosis erfolgte nach ärztlicher Indikation. Die übrige Therapie der Patienten wurde aufgrund der Studie nicht verändert, sondern nur nach der Indikationsstellung des betreuenden Arztes.

Nachdem in den jeweils beteiligten CF-Ambulanzen ein(e) Patient(in) für die Teilnahme an der Studie gewonnen wurde, erfolgte eine ausführliche Aufklärung über den Studienablauf durch den behandelnden Ambulanzarzt und eine Einverständniserklärung der Patienten bzw. der Eltern (s. 7.2). Die Randomisierung der Probanden in Verumgruppe bzw. Kontrollgruppe erfolgte zentral durch die Studienleitung in München. Der Studienleitung war die Zuordnung der beiden Gruppen zu Wirkgruppe und Placebo nicht bekannt. Diese waren wie oben erwähnt codiert in Gruppe F bzw. Gruppe D. Die CF-Ambulanzen erhielten dann jeweils für ihre rekrutierten Patienten die Kapselmenge für den gesamten Behandlungszeitraum zugeschickt und diese wurden dann dosiert im 3-Monatsabstand während der Zwischenuntersuchungen an die Probanden ausgeteilt. Die CF-Ambulanzen erhielten die Kapseldosen ohne Mitteilung der Gruppenzugehörigkeit F bzw. D. Die Dosen waren beschriftet mit Name und Randomisierungsnummer des Patienten sowie einer Dosierungsanleitung. Die Randomisierungsnummer wurde als Codenumber des Ölpräparates auf dem Studienuntersuchungsbogen (s. 7.1) vermerkt. Diese ging als Patientennummer in die statistische Auswertung ein (s. 2.3.7).

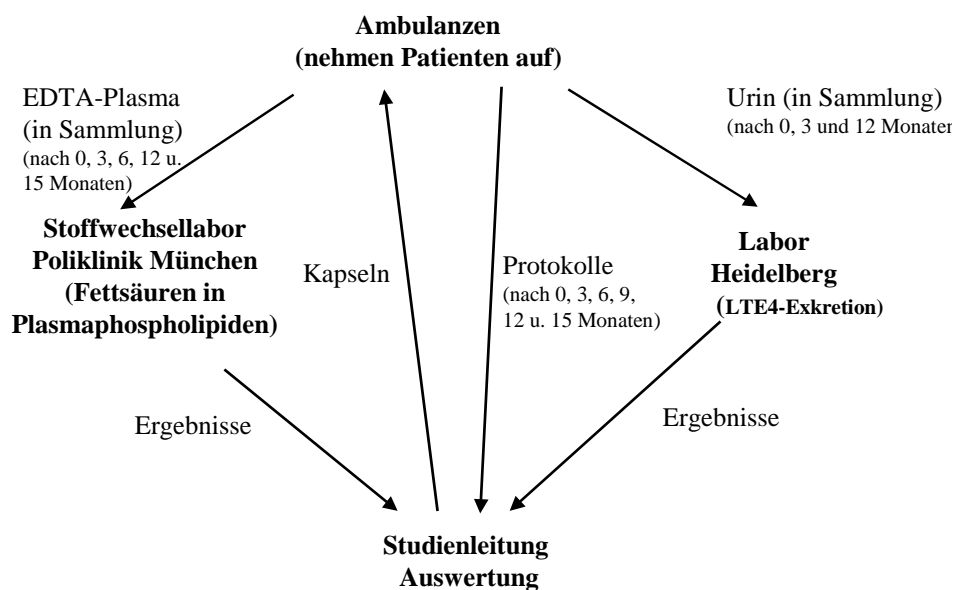
In 3-monatigen Abständen fanden die Kontrolluntersuchungen statt. Zu jedem Untersuchungstermin wurden die vorgefertigten Studienuntersuchungsbögen (s. 7.1) ausgefüllt und dann direkt an die Studienleitung nach München weitergeleitet (s. Abb.2.1).

Die Analyse der LTE<sub>4</sub>-Exkretion im Spontanurin vor Therapiebeginn sowie nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgte an der Univers.-Kinderklinik Heidelberg. Die Untersuchung des Fettsäure-

profils in den Plasmaphospholipiden im Plasma wurden im Fettstoffwechsellabor der Kinderpoliklinik der LMU München durchgeführt.

Vorgesehen war eine Behandlungsdauer mit den Ölpräparaten über 12 Monate und eine Abschlussuntersuchung nach 15 Monaten, so dass die Studiendauer pro Patient insgesamt 15 Monate betrug. Bei vorzeitigem Abbruch der Therapie wurden die Ergebnisse der bis zum Ausscheiden des Patienten durchgeführten 3- monatlichen Erhebungen ausgewertet.

**Abbildung 2.1:** Aufbau der Multicenterstudie



Abbruchkriterien waren ernste Nebenwirkungen. Hierzu gehörten allergische Reaktionen, das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen, unerwarteter Blutdruckanstieg oder -abfall sowie schwerwiegende Gerinnungsstörungen. Die Entscheidung über einen Studienabbruch konnte der betreuende Arzt ohne vorherige Rücksprache mit der Studienleitung treffen. Die Teilnahme an der Studie wurde auch dann beendet, wenn dies der Patient bzw. sein gesetzlicher Vertreter wünschte. Eine systemische Kortikoidbehandlung über mehr als 4 Wochen führte zum Ausschluss des Patienten.

### 2.1.2 Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten die Fähigkeit zur Aufnahme des Supplements und die Patienten sollten das 7. Lebensjahr erreicht haben. Die Diagnose Mukoviszidose musste durch

mindestens zwei positive Schweißteste oder molekulargenetische Befunde gesichert sein. Weiterhin sollten sich die teilnehmenden Patienten in einem stabilen Zustand befinden. Falls eine iv-Antibiose durchgeführt wurde, sollte die Grunduntersuchung vor Therapiebeginn (0 Monate) erst 14 Tage nach Beendigung der Antibiose stattfinden.

An der Studie nicht teilnehmen durften Patienten in instabilem Zustand wie z. B. Beatmungspflichtigkeit und Patienten mit bekannter Blutgerinnungsstörung sowie pulmonalen Haemorrhagien. Die Einnahme von Fischölpräparaten bis zu 8 Wochen vor Studienbeginn, regelmäßige Indomethacingabe über mehr als 14 Tage sowie eine regelmäßige systemische Kortikoidtherapie bis zu 4 Wochen vor Studienbeginn führten zum Ausschluss der Teilnahme an der Studie. Die Fähigkeit zur Teilnahme an der Lungenfunktionsprüfung stellte eine Grundvoraussetzung zur Teilnahme an der Studie dar.

**Tabelle 2.2:** Übersicht Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Alter &gt;7 Jahre.</li> <li>· Die Diagnose CF ist durch mindestens zwei positive Schweißteste oder molekulargenetische Befunde gesichert.</li> <li>· Fähigkeit zur Aufnahme des Supplements (verkapseltes Ölpräparat).</li> <li>· Patient ist in stabilem Zustand, bei i.v. antibiotischer Therapie wird die Grunduntersuchung mit Lungenfunktion 14 Tage nach Therapieende durchgeführt.</li> </ul>
Ausschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Beatmungspflichtigkeit.</li> <li>· Fischölpräparateinnahme bis zu 8 Wochen vor Studienbeginn.</li> <li>· Regelmäßige systemische Corticoidtherapie bis zu 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>· Regelmäßige Indomethacintherapie über mehr als 14 Tage.</li> <li>· Ausgeprägte Blutungsneigung, bekannte Blutgerinnungsstörung, pulmonale Haemorrhagien</li> <li>· Unfähigkeit zur Teilnahme an der Lungenfunktionsprüfung</li> </ul>

### 2.1.3 Festlegung der Zielgrößen

Hauptkriterium für einen Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf den pulmonalen Entzündungsprozess bei Mukoviszidosepatienten stellte der Lungenfunktionsparameter  $FeV_1$  (Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen) dar. Die Wahl  $FeV_1$  als primäre Zielgröße zu nehmen, basierte auf den schon in der Einleitung beschriebenen Vorstudien, in denen signifikante Korrelationen zwischen dem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren und den Lungenfunktionsparametern (besonders  $FeV_1$ ) beschrieben wurden. Entsprechend wurden ebenfalls die expiratorischen Flußvolumina FVC (Forcierte Vitalkapazität),  $FeV_{50}$  (Forcierte expiratorische Flowrate nach Expiration von 50% der Vitalkapazität) und  $FeV_{25}$  (Forcierte expiratorische Flowrate nach Expiration von 25% der Vitalkapazität) als sekundäre Zielgrößen mit in die Auswertung aufgenommen. Weitere sekundäre Zielgrößen waren die Entwicklung der Größe und des Gewichtsverlaufes. Das Gewicht sollte in Prozent des

Längensollgewichtes dargestellt werden. Zur Objektivierung der klinischen Verlaufsbeobachtung wurde der allgemeine klinische Score von Kraemer et al. gewählt. Um den Infektstatus zu erfassen, sollten zwei subjektive und 3 objektive Parameter erfasst werden. Subjektive Kriterien waren die Anzahl der Tage mit Fieber und die Erfassung der Sputummenge. Zu den objektiven Kriterien zählten die Anzahl der Tage mit iv-Antibiose, das C-reaktive Protein und das IgG. Die Analyse des EDTA-Plasmas auf den Fettsäurestatus konzentrierte sich auf die Bestimmung der omega -3-Fettsäuren, die EPA und die DHA, sowie die Omega-6-Fettsäure, die AA. Davon abgeleitet wurde der Quotient EPA/AA sowie der Quotient Gesamt Omega-3 FS / Gesamt Omega-6-FS als Zielgröße mit erfasst. Als letztes sollte die LTE<sub>4</sub>-Exkretion im Spontanurin vor Therapiebeginn, nach 3, 6 und nach 12 Monaten analysiert werden.

**Tabelle 2.3:** Primäre und sekundäre Zielgrößen der Studie

<b>Primäre Zielgröße:</b>
· Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FeV1)
<b>Sekundäre Zielgrößen:</b>
· Forcierte Vitalkapazität (FVC)
· Forcierte expiratorische Flowrate nach Expiration von 50% der Vitalkapazität (FeV50)
· Forcierte expiratorische Flowrate nach Expiration von 25% der Vitalkapazität (FeV25)
· Entwicklung des Körpergewichtes ( in % des Längensollgewichtes)
· Krämer-Punktindex
· Anzahl der Tage mit Fieber >38°C
· Erfassung der Sputummenge
· Anzahl der Tage mit iv-Antibiose
· C-reaktives Protein
· IgG
· Omega-3- und omega-6- Fettsäure Gehalt in Plasmaphospholipiden
· Quotient Gesamt omega-3-FS / Gesamt omega-6-FS in Plasmaphospholipiden
· LTE <sub>4</sub> -Exkretion im Spontanurin nach 0, 3, 6 und 12 Monaten

### 2.1.4 Vorgesehene Untersuchungen

Während der gesamten Studiendauer von 15 Monaten wurden nach der Grunduntersuchung vor Therapiebeginn 5 Kontrolluntersuchungen durchgeführt, d.h. die Patienten mussten sich alle 3 Monate in ihrer CF-Ambulanz vorstellen. Dieser Rhythmus entsprach in etwa dem der in CF-Ambulanzen üblichen Wiedervorstellungsterminen. Für die vorliegende Studie waren folgende Untersuchungsinhalte vorgegeben:

**Vor Therapiebeginn sowie nach 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten und nach 15 Monaten erfolgten:**

- eine ärztliche Untersuchung mit Messung von Körperlänge und Gewicht,

- eine ärztliche Befragung des Patienten nach vorgegebenem Protokoll mit Erhebung des Befindens, der Infektionsanamnese, der Daten zur Berechnung des Kraemer-Punkteindex und der Medikamenteneinnahme,
- Lungenfunktionsmessung mit Bestimmung der Vitalkapazität (VC), FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>50</sub> und FEF<sub>25</sub> Sammlung einer Spontanurinprobe (10-20 ml, tiefgefroren bei -20°C) zur Bestimmung der LTE<sub>4</sub>-Exkretion,
- Untersuchung von Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, CRP, IgG, IgE, GOT, GPT, γGT, Alkalische Phosphatase, Quick, PTT und Fettsäuren in Plasma-Phospholipiden.
- die Ausgabe der Studienmedikamente und ggf. Wiederrücknahme der unverbrauchten Kapseln zur Überprüfung der Compliance.

#### **Nach 9 Monaten erfolgten:**

- eine ärztliche Untersuchung mit Messung von Körperlänge und Gewicht,
- eine ärztliche Befragung des Patienten nach vorgegebenem Protokoll mit Erhebung des Befindens, der Infektionsanamnese, der Daten zur Berechnung des Kraemer-Punkteindex und der Medikamenteneinnahme,
- die Ausgabe der Studienmedikamente und ggf. Wiederrücknahme der unverbrauchten Restmengen zur Überprüfung der Compliance.

Die Einnahme von Medikamenten und deren Veränderung während der Studiendauer wurde auf dem Protokollbogen dokumentiert.

#### **2.1.5 Entwurf der Studienuntersuchungsbögen und Einverständniserklärung**

Für die 6 geplanten Kontrolluntersuchungen mit in 2.1.4 erwähnten Inhalten, wurden speziell für diese Studie Protokollbögen, bzw. Studienuntersuchungsbögen und Einverständniserklärungen konzipiert (s. 7.1, 7.2).

Die Mukoviszidosepatienten und bei minderjährigen Patienten auch die Eltern wurden ausführlich in mündlicher und schriftlicher Form (s. 7.2) über den gesamten Studienablauf aufgeklärt. Die Ambulanzärzte der teilnehmenden CF-Ambulanzen waren angehalten, den Hintergrund der Studie, den Studienablauf sowie mögliche Nebenwirkungen des Fischölpräparates detailliert mit den Studienteilnehmern zu besprechen. Ein schriftliches Einverständnis der Erziehungsberechtigten bzw. der volljährigen Patienten wurde eingeholt.



### **2.1.6 Ethische Aspekte**

Sowohl für die Interventions- als auch für die Kontrollgruppe konnte unabhängig von der möglichen Wirkung der zugeführten Omega-3-Fettsäuren ein Nutzen erwartet werden, da in jedem Fall eine zusätzliche Zufuhr an Energie und an ungesättigten Fettsäuren erfolgte, die bei CF-Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz und damit regelmäßig bestehender Mangelversorgung als günstig anzusehen ist. Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Universität München zur Prüfung vorgelegt und dort im Genehmigungsverfahren positiv beurteilt. Auch die Ethikkommissionen der beteiligten Ambulanzen anderer Bundesländer hatten gegen die Durchführung der Studie nichts einzuwenden.

## **2.2 Material**

### **2.2.1 Studiennahrung**

Um eine hohe Konzentration von Omega-3-Fettsäuren in möglichst geringer Dosierungsmenge zu erreichen und eine möglichst geschmacksneutrale Darreichungsform anbieten zu können, fiel die Entscheidung auf ein Fischölpräparat, das von der Firma Omega-Pharma GmbH Berlin produziert wird und dem Handelspräparat Amoy entspricht.

Eine Kapsel enthält 500mg Lachsölkonzentrat, davon mind. 35% Omega-3-Fettsäuren, darunter 18% EPA und 12% DHA. Weitere Bestandteile sind natürliches Mischtocopherol 1mg, D-alpha-Tocopherolacetat 1mg, Gelantine, Glycerol und gereinigtes Wasser.

Das Lachskonzentrat befindet sich in einer transparenten Kapselhülle, die die goldgelbe Farbe des Fischöls erkennen lässt und kaum geruchsdurchlässig ist. Als Nebenwirkungen des Fischöls sind genannt, das Auftreten von allergischen Reaktionen, das Auftreten von Völlegefühl und fischigem Aufstoßen sowie eine Verminderung der Thrombozytenaggregation und eine Verlängerung der Blutungszeit.

Die Dosierung der Omega-3-Fettsäuren für die CF-Patienten dieser Studie richtete sich nach der von Lawrence and Sorell (1993) publizierte Studie /lawr93/, bei der über einen kürzeren Zeitraum von 6 Wochen eine orale Zufuhr von 2,7 g EPA bei Patienten mit einem mittleren Körpergewicht von 58 kg (entspricht etwa 45mg EPA/kg Körpergewicht) erfolgte und signifikante klinische Effekte beobachtet wurden. Über einen längeren Zeitraum erschien eine etwas niedrigere Dosis von 36mg langkettigen Omega-3-Fettsäuren/kg Körpergewicht angemessener.

In einer Kapsel mit 500 mg Öl sind 120 mg langkettige Omega-3-Fettsäuren enthalten, d. h. eine Dosierung von 3 Kapseln/10kg/Tag entspricht einer Dosis von 36mg langkettigen Omega-3-Fettsäuren/kg/Tag. Die Dosierung nach Gewicht war also:

<b>Gewicht</b>	<b>Tägliche Dosis des Supplementes</b>	
20 kg	6 Kapseln/Tag	(3 x 2 Kapseln mit den Mahlzeiten)
30 kg	9 Kapseln/Tag	(3 x 3 Kapseln mit den Mahlzeiten)
40 kg	12 Kapseln/Tag	(3 x 4 Kapseln mit den Mahlzeiten)
50 kg	15 Kapseln/Tag	(3 x 5 Kapseln mit den Mahlzeiten)
60 kg	18 g Kapseln/Tag	(3 x 6 Kapseln mit den Mahlzeiten)

Für die Kontrollgruppe wurde als Placebopräparat Maiskeimöl gewählt, da zum einen mit diesem Öl ebenfalls eine zusätzliche Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren erfolgte (enthält viel Linolsäure) und zum anderen Maiskeimöl ebenfalls eine goldgelbe Farbe aufweist und sich optisch wenig vom Fischöl unterscheidet. Die Firma Omega-Pharma fand sich bereit, das Maiskeimöl in gleichgroßer, transparenter Kapsel wie das Fischöl für die Studie zu produzieren und in geeigneter Menge zur Verfügung zu stellen.

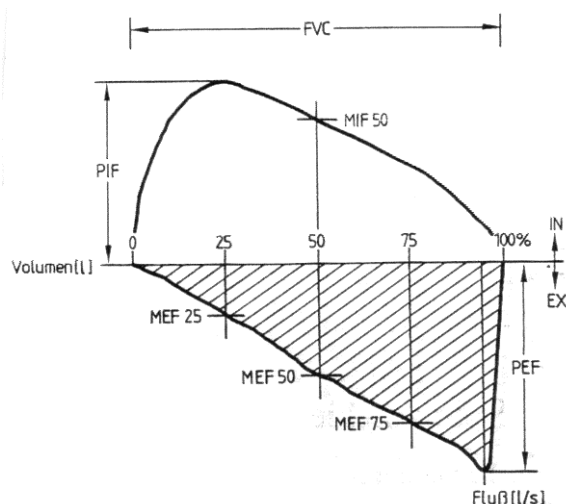
## 2.3 Methode

### 2.3.1 Lungenfunktionsprüfung

Die Wahl der Lungenfunktionsprüfung für diese Studie ist die Spirometrie; diese beinhaltet die Bestimmung der Zielgrößen  $FeV_1$ , FVC,  $FeV_{50}$ , und  $FeV_{25}$ . Die Spirometrie ist ein Verfahren, das Volumenänderungen in den Atemwegen registriert. Die klassische Spirometrie dauert nicht länger als eine Minute und schließt eine Ruheatmung zur Bestimmung des Atemzugvolumens (AT) ein. Es schließt sich die maximale Expiration zur Bestimmung des expiratorischen Reservevolumens (ERV) an. Ihr folgt eine maximale Inspiration zur Bestimmung des inspiratorischen Reservevolumens (IRV) und der inspiratorischen Vitalkapazität; danach eine kurze Phase des Atemanhaltens mit nachfolgender maximal forciertes, vollständiger Expiration zur Bestimmung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und des forcierten Einsekundenvolumens ( $FEV_1$ ) /petro89/.

Die inspiratorische Vitalkapazität (IVC) bietet den Vorteil der Unabhängigkeit von einer bestehenden Atemwegsobstruktion und ist der Bezugswert zur Beurteilung einer restriktiven Ventilationsstörung. Strömungsbehinderungen im Bronchialsystem wie Atemwegsobstruktionen äußern sich in einer Einschränkung der expiratorischen Flussvolumina.

**Abbildung 2.2:** Schematisierte Darstellung einer Fluss-Volumen-Kurve /petro89/.



Alle neueren Geräte zeigen als wesentliche Darstellungsform nicht mehr das beschriebene Spirogramm, sondern die Flussvolumenkurve (Abb.2.2). Diese bietet den Vorteil einer weitergehenden Information, insbesondere über den anstrengungsunabhängigen Endteil der forcierten Expiration. Im Endteil der Fluss-Volumen-Kurve ergeben sich Hinweise auf die atemmechanische Beschaffenheit der kleinen Atemwege. Es gelingt die Registrierung des

maximalen in- und expiratorischen Spitzenflusses (PIF, PEF) und die Registrierung dieser Flusswerte 75, 50, und 25% intrathorakalem Anteil der Vitalkapazität sowie die Bestimmung der mittleren expiratorischen Spitzenflüsse zwischen 75 und 25% expirierter Vitalkapazität (FeV<sub>75-25</sub>) /petro89/. Die Parameter der Spirometrie erlauben eine Aussage über das Vorliegen einer restriktiven und/oder einer obstruktiven Ventilationsstörung. Die Spirometrie ist allerdings abhängig von der Mitarbeit der zu untersuchenden Person, was bedeutet, dass Motivation, aktive Mitarbeit, muskulärer Kräftezustand sowie auch bronchiale Instabilität die Lungenfunktionsergebnisse beeinflussen /nicker80/. Aufgrund des multizentrischen Studiencharakters wurde die Spirometrie bei den Teilnehmern dieser Studie an unterschiedlichen Geräten, abhängig von den jeweiligen CF-Ambulanzen, durchgeführt.

Folgende Parameter wurden in dieser Studie zur Auswertung herangezogen:

- Forcierte Vitalkapazität (FVC)
- Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FeV<sub>1</sub>)
- Maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der Vitalkapazität (FeV<sub>50</sub>)
- Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität (FeV<sub>25</sub>)

Angegeben wurden relative Werte, d. h. nach Eingabe von Körpergröße, Alter und Geschlecht bestimmt der Rechner individuelle Sollwerte und rechnet die gemessenen Werte prozentual um (% vom Sollwert). Die Lungenfunktionswerte sollten bei jedem Studienuntersuchungstermin mit Ausnahme nach 9 Monaten bestimmt und im Studienprotokoll dokumentiert werden.

### **2.3.2 Größe- und Gewichtsverhalten**

Die Messungen der Größe in cm und des Gewichtes in kg sollten bei jedem Probanden zu jedem Studienuntersuchungstermin, vor Therapiebeginn, nach 3, 6, 9, 12 und 15 Monaten dokumentiert werden. Das Gewicht wurde ebenfalls als Längensollgewicht in die Datenbank übernommen. Längensollgewicht (LSG) ist das Körpergewicht als Prozent des Normalgewichtes für die Körperlänge. Ein Längensollgewicht < 85% entspricht einem Untergewicht und ein Längensollgewicht > 120% einem Übergewicht /kind97/. Die Werte des Normalgewichtes für die Körperlänge zur Berechnung des Längensollgewichtes wurden aus der Zusammenstellung Somatogramme von Säuglingen, Klein- und Schulkindern sowie Jugendlichen in „Klinische Normalwerte - Physiologische Kenngrößen für die Pädiatrie“ 1991 von Fresenius entnommen /fresen91/.

### 2.3.3 Kraemer Index

Zur Objektivierung der klinischen Verlaufsbeobachtung wurde der einfach zu erhebende allgemeine klinische Score von Kraemer et al. gewählt. Diese Beurteilung ist nach vier Gesichtspunkten aufgeteilt und jeweils nach 5 Schweregraden unterteilt (s. Tab.2.3). Unter Aktivität wird die höchste Punktzahl bei uneingeschränkter Körpertätigkeit erzielt, tiefste bei Vorliegen von Orthopnoe. Dazwischen liegen die unterschiedlichen Grade der Dyspnoe. In der Spalte Status/Therapie wird die Wechselbeziehung zwischen Organbefall und sich daraus ergebenden therapeutischen Maßnahmen erfasst. In der Rubrik Lungenbefall werden auskultatorische Befunde sowie diejenigen des Sputums (Beschaffenheit und Produktivität) und das Vorhandensein von Sekundärfolgen des Lungenbefalls (Emphysemzeichen, Ateminsuffizienz, Zeichen des Cor pulmonale) berücksichtigt. Unter der Spalte Verdauung erfolgt die Punktwertung entsprechend dem errechneten relativen Untergewicht, der Stuhlbeschaffenheit und den Stuhlverhältnissen in Relation zur verabreichten Enzymsubstitution [Kraemer 79]. Jede Kategorie kann maximal 5 Punkte erreichen und die Gesamtbeurteilung ergibt sich aus der Summe der vier Kategorien (maximal 20 Pkt., minimal 4 Pkt.). Der Kraemer-Punkt-Index sollte zu jedem Studienuntersuchungstermin, vor Therapiebeginn, nach 3, 6, 9, 12 und 15 Monaten vermerkt werden.

**Tabelle 2.4:** Allgemeiner klinischer Score nach Kraemer et al.

Punkte	Aktivität	Status/Therapie	Lungenbefall	Verdauung
5	normal	guter AZ, Bakt. neg. keine Antibiotika	normaler Auskultationsbefund	Stühle gut, Enzymsubstitution minimal
4	reduziert	rechter AZ, Antibiotika gelegentl.	Auswurf vorhanden, weiß	leicht untergewichtig
3	Schulabsenzen, leichte Anstrengungsdyspnoe	Bakt. pos. intermittierend Antibiotika, Trommelschlegel + Uhrglasnägel +	Respiration erhöht, Rasselgeräusche, Sputum verfärbt	Stühle auffällig, Untergewicht
2	Anstrengungsdyspnoe, Hospitalisationen notwendig	Dauererreger, Dauerantibiose, Tr.schl ++ Uhrglasnägel ++	Sekretanschoppung, Emphysemzeichen	path. Stühle, Untergewicht > 20%
1	Orthopnoe, hospitalisiert	i.v. Antibiotika, digitalisiert	Tachypnoe, Stridor, Cor pulmonale	schlechte Stühle trotz Enzymen und Diät

### 2.3.4 Infektstatus

Das Ausmaß der Infektsituation der einzelnen Probanden zum jeweiligen Untersuchungstermin wurde durch 2 subjektive und 3 objektive Parameter erfasst. Zu den subjektiven Variablen gehörten die Anzahl der Tage mit Fieber >38°C im Zeitraum von 3 Monaten und die Erfassung der Sputummenge. Objektive Kriterien waren die Anzahl der Tage mit iv-

Antibiose in 3 Monaten, besonders die aufgrund einer Exacerbation, das C-reaktive Protein und die Bestimmung des IgG.

Die Anzahl der Tage mit Fieber wurden im Studienuntersuchungsprotokoll kommentarlos nach Angaben der Probanden dokumentiert. Die Erfassung der Sputummenge wurde kategorisiert in Punktwerte 1 bis 5, d. h. von sehr gering bis sehr viel Sputum. Die Beurteilung der Sputummenge wurde zweifach dokumentiert, vom behandelnden Arzt sowie als subjektive Einschätzung des Patienten selbst bzw. der Eltern. Es gab jedoch keine gravierenden Unterschiede in der Beurteilung der Sputummenge zwischen behandelndem Arzt und Patienten, so dass beide Beurteilungen bei der Eingabe in die Datenbank zusammengezogen wurden. Die Anzahl der Tage mit iv-Antibiose wurden vom behandelnden Arzt jeweils im 3-monatigen Abstand des Studienuntersuchungstermines notiert.

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde in der 3-monatlichen Blutentnahme mitbestimmt und dokumentiert. Es ist ein sensitives Akutphasenprotein, dessen Serumspiegel bei akut-entzündlichen Prozessen bis zum Tausendfachen des normalen Wertes ansteigen kann. Normwert des Serumspiegels ist 0,07 - 8,2 mg/l /labor92/. Die Quantifizierung erfolgte entweder immunologisch (z. B. radiale Immundiffusion) oder semiquantitativ im Latextest. Aufgrund der multizentrischen Studie stellte sich bei diesem Parameter das Problem, dass die Bestimmung in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurde und somit die Quantifizierung nicht in einheitlicher Methode erfasst wurde. Deutlich wird dies in der von den einzelnen Ambulanzen unterschiedlich dokumentierten Mindestgrenzen des CRP. Manche Ambulanzen gaben sehr exakte Werte an wie z. B. 0,21 mg/l, bei anderen ist die Mindestgrenze <5 mg/l angegeben und auch der Wert CRP = 0 wird von einigen Ambulanzen dokumentiert. Gewährleistet ist jedoch die Kontinuität der gleichen Bestimmungsmethode bei jedem einzelnen Patienten, so dass das Verhalten des CRP im Studienverlauf für den einzelnen Patienten vergleichbar ist.

Das Immunglobulin G ist ein wichtiger Verlaufsparemeter bei chronisch aktiven Krankheitszuständen wie es bei der Mukoviszidose mit den chronisch entzündlichen Umbauvorgängen in der Lunge der Fall ist. Das IgG wird in den Plasmazellen synthetisiert mit einer Syntheserate von etwa 28 mg/Tag/kg Körpergewicht und hat eine Halbwertszeit von 20 Tagen im Blut. Die Quantifizierung erfolgt immunologisch mit radialer Immundiffusion, Turbidimetrie etc. und die Normwerte liegen zwischen 8,0 - 16,0 g/l im Serum /labor92/. Die Normwerte sind altersabhängig wie in Tabelle 2.5 aufgelistet. Für das IgG gilt bezüglich der Laborbestimmung das gleiche wie beim CRP. Aufgrund des multizentrischen Charakters der Studie haben unterschiedliche Laboratorien die Laboruntersuchungen durchgeführt.

**Tabelle 2.5:** IgG-Normwerte /fresen91/

Alter in Jahren	Konzentration IgG g/l
7	5,7-13,2
8	7,3-14,1
9	7,6-13,3
10	7,3-13,5
11	8,5-13,0
12	7,7-15,1
13	7,7-15,1
Erwachsene	7,7-15,1

### 2.3.5 EDTA-Plasma-Fettsäurestatus

Die Analyse des Fettsäurestatus im Plasma wurde im Stoffwechsellabor von Prof. B. Koletzko der Kinderpoliklinik der LMU durchgeführt. Die Analyse des Fettsäurestatus konzentrierte sich auf die Bestimmung der Omega-3-Fettsäuren, die EPA und die DHA, sowie die Omega-6-Fettsäure, die Arachidonsäure. Davon abgeleitet wurde der Quotient Gesamt Omega-3 FS / Gesamt Omega-6 FS mit erfasst. Die Fettsäureanalyse erfolgte mit hochauflösender Kapillargaschromatographie, dem HP 5890 Serie 2 System (Hewlett Packard, Waldbronn, Deutschland) /dem01/.

### 2.3.6 LTE<sub>4</sub>-Exkretion im Spontanurin

LTE<sub>4</sub> ist wie in Kap.1.1 beschrieben das Leukotrien, welches genau wie LTC<sub>4</sub>, und LTD<sub>4</sub> die Kapillarpermeabilität und die Kontraktilität der Bronchialmuskulatur beeinflusst und daher in der Forschung der Asthmatherapie eine besondere Rolle spielt. Wie aus Abb.1.3 ersichtlich, kann sich in der Kaskade der Leukotrienenentwicklung aus dem LTA<sub>4</sub> entweder mithilfe der Epoxyhydrolase das LTB<sub>4</sub> oder durch die Glutathion-5-Transferase durch Verknüpfung mit Glutathion die Reihe LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> bilden. Da durch die EPA die gesamten Leukotriene der 4-er Reihe kompetitiv gehemmt werden, sollte die LTE<sub>4</sub>-Konzentration im Urin einen Indikator für den Grad der stattgefundenen kompetitiven Hemmung darstellen. Sampson et al. 1990 untersuchten Urin auf LTE<sub>4</sub> und Sputum auf LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> von 30 CF-Patienten im Vergleich mit 30 Normalpatienten. Bei den CF-Patienten zeigten sich deutlich höhere LT-Werte im Sputum wie auch im Urin und die erhöhten LTE<sub>4</sub>-Konzentrationen im Urin korrelierten mit den gemessenen LTE<sub>4</sub>-Werten im Sputum /samp90/.

Die Urinanalyse auf die LTE<sub>4</sub>-Konzentration wurde von Dr. med. Ertan Mayatepek an der Univers.-Kinderklinik Heidelberg durchgeführt. Das LTE<sub>4</sub> im Urin wird mit hochauflösender liquid Chromatographie (HPLC) getrennt und mit einem enzymatischen Immunoessay mit

spezifischen Antikörpern bestimmt. Alle Angaben sind in nmol/mol Kreatinin gemessen worden /kopp03/

### **2.3.7 Statistische Auswertung**

Zur Erfassung der in den Studienprotokollen gesammelten Informationen wurde speziell für diese Studie eine relationale Datenbank programmiert (s. 7.3).

In der Medizin beruhen viele Anwendungen auf dem Vergleich zwischen zwei Gruppen von Probanden. Von den möglichst gleichstrukturierten Gruppen wird eine Gruppe mit einem Wirkstoff behandelt, und die andere Gruppe (Kontrollgruppe) wird nicht behandelt. Um zu überprüfen, ob die Therapie mit dem Wirkstoff erfolgreich war, wird untersucht, ob sich die Untersuchungsergebnisse beider Gruppen deutlich unterscheiden. Dieses Verfahren bezeichnet man als Zweistichprobentest. In diesem Test werden die Mittelwerte quantitativer Merkmale zweier Stichproben (Gruppen) miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS GmbH München Germany. Zur Berechnung einer statistischen Signifikanz wurde der nicht parametrische Wilcoxon Signed Ranks Test ausgewählt.

Bei einem Signifikanztest muss die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art unter einer vorgegebenen, vertretbaren Schranke gehalten werden /walt80/. Ein Fehler erster Art bedeutet, die Nullhypothese  $H_0$  wird als falsch verworfen, obwohl sie in Wahrheit richtig ist. Dazu gibt man sich eine Zahl  $\alpha$  (Signifikanzniveau) zwischen 0 und 1 vor und verlangt, dass für das anzugebende Entscheidungsverfahren die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art unterhalb dieser Schranke  $\alpha$  bleibt. Wird aufgrund eines Untersuchungsergebnisses die Nullhypothese bei einem Signifikanzniveau  $\alpha$  verworfen, so sagt man: Die Alternative  $H_A$  hat sich als signifikant (S) zum Niveau  $\alpha$  erwiesen /walt80/. In der vorgenommenen Untersuchung wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  gewählt.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

#### 3.1.1 Patienten

Insgesamt haben 69 CF-Patienten, rekrutiert von 10 CF-Ambulanzen, an der Studie teilgenommen (s. Tab.3.0). Laut Studienprotokoll sollten, wie auch in Kap.2.1.1 erwähnt, ursprünglich 100 Probanden an dieser Studie teilnehmen. Die ersten Patienten wurden im Juni 1995 rekrutiert. Da die Rekrutierung langsam voranschritt und die Dauer der Studienteilnahme pro Patient mit 15 Monaten recht lang war, wurde die Rekrutierung zum Oktober 1996 zeitlich begrenzt, so dass sich bis zu dem vorgegebenen Zeitpunkt 69 Studienteilnehmer fanden, von denen 53 Probanden an der Studie bis zum Ende teilnahmen und 16 Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Teilnahme an der Studie abbrachen (s. Tab.3.0 u. Tab.3.1).

**Tabelle 3.0:** Patientenrekrutierung und Anzahl der Studienabbrecher, in bezug auf die teilnehmenden CF-Ambulanzen

Ambulanzen	Anzahl der Patienten	Rekrutierungszeitraum	Abbrecher	
			Anzahl	Zeitraum
KiPo München	21	August`95-Februar`96	3	nach 1, 6 und 9 Monaten
Tübingen	11	Juni`95-Februar`96	5	nach 1 Woche, 3, 6, 9 und 12 Monaten
Bonn	8	November`95	0	/
Leipzig	7	April`96-Oktober`96	1	nach 1 Woche
Dresden	6	März`96-Juni`96	1	nach 3 Monaten
Halle	5	April`96-Mai`96	2	nach 6 und 12 Monaten
TU München	4	Mai`96-Oktober`96	1	nach 4 Wochen
Freiburg	3	September`95	3	nach 1-4 Wochen
Heidelberg	2	November`95	0	/
Ulm	2	März`96	0	/
Summe	69		16	

Unter Bezugnahme des Randomisierungsplanes wurden doppelblind 34 Patienten der Placebogruppe und 35 Patienten der Wirkstoffgruppe zugeordnet (s. Tab.3.1), so dass zu Beginn der Studie 34 Patienten mit der Einnahme von Maiskeimöl begannen und 35 Patienten das Fischölpräparat erhielten. Nach 15 Monaten, d. h. zum Studienende blieben wie schon erwähnt 53 Patienten, davon 27 Patienten in der Placebogruppe und 26 Patienten in der Wirkstoffgruppe, die den gesamten Studienverlauf absolviert haben. Insgesamt haben 16 Patienten, 7 Patienten der Placebogruppe und 9 Patienten der Verumgruppe im Verlauf der 15 Monate Studiendauer die Teilnahme an der Studie beendet. (Näheres zu den Gründen der

Studienabbrüche in 3.1.2.) Somit sind beide Gruppen Placebo und Verum von der Anzahl der Studienteilnehmer vergleichbar. Alle teilnehmenden Patienten hatten eine gesicherte (durch 2 Schweißteste bzw. molekulargenetisch) Mukoviszidose und waren über 7 Jahre alt. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (s. 2.1.3) sind bei allen Probanden berücksichtigt worden.

**Tabelle 3.1:** Patientenkollektiv im Verlauf der Studie

	Gruppe	Teilnehmer	Abbrecher	Gesamt
		N	N	
0 Mon	Placebo	34	0	69
	Verum	35	0	
3 Mon	Placebo	29	5	62
	Verum	33	2	
6 Mon	Placebo	28	1	60
	Verum	32	1	
9 Mon	Placebo	28	0	57
	Verum	29	3	
12 Mon	Placebo	27	1	55
	Verum	28	1	
15 Mon	Placebo	27	0	53
	Verum	26	2	

Unter den 34 Patienten aus der Placebogruppe waren 17 weibliche und 17 männliche Patienten im Alter zwischen 7 und 29,1 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei den weiblichen Probanden 13,9 und bei den männlichen Teilnehmern 15,6 Jahre betrug. In der Verumgruppe von insgesamt 35 Studienteilnehmern waren 15 weibliche und 20 männliche Probanden im Alter von 7,3 bis 34 Jahren mit einem Durchschnittsalter bei den weiblichen Patienten von 14 Jahren und bei den männlichen Patienten von 13,4 Jahren (s. Tabelle 3.2 und 3.3). Somit hat die Verumgruppe einen nicht signifikanten höheren männlichen Anteil an Probanden als die Kontrollgruppe, in der die Geschlechterverteilung ausgeglichen ist. Außerdem sind die männlichen Studienteilnehmer in der Verumgruppe im Durchschnitt um 2 Jahre jünger als die männlichen Teilnehmer der Kontrollgruppe. Die Altersstruktur der weiblichen Probanden ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

**Tabelle 3.2:** Gesamtkollektiv, Geschlechtsverteilung

Verteilung	Placebo						Verum					
	gesamt	%	männlich	%	weiblich	%	gesamt	%	männlich	%	weiblich	%
Anzahl	34	100	17	50	17	50	35	100	20	57,1	15	42,9

**Tabelle 3.3:** Gesamtkollektiv, Altersverteilung

Alter in Jahren	Placebo			Verum		
	gesamt	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich
Mittelwert ± SD	14,8 ± 5,1	15,6 ± 5,3	13,9 ± 4,9	13,6 ± 7,5	13,4 ± 6,4	14 ± 9,1
Median (Min.-Max.)	14,2 (7-29,1)	14,2 (9,8-29,1)	13,9 (7-22,1)	10,3 (7,3-34)	11 (7,3-28,2)	10,1 (7,3-34)

Die Basismedikation der einzelnen Studienteilnehmer wurde mit Ausnahme der Enzymsubstitution wegen der Studie nicht verändert. Die Enzymsubstitution wurde entsprechend der erhöhten Fettsäurezufuhr individuell durch die behandelnden Ambulanzärzte angeglichen. Die gesamte Medikation und etwaige Veränderungen wurden auf dem Studienuntersuchungsbogen dokumentiert. In Tabelle 3.4 sind alle Medikamente, die im Gesamtstudienkollektiv eingenommen wurden, aufgelistet und nach Häufigkeit der Einnahme in Bezug zur Gruppenzugehörigkeit eingeteilt, um einen Überblick über die Begleitmedikation der Studienteilnehmer zu erhalten und um zu erfahren, ob die beiden Gruppen Placebo und Verum vergleichbare Ausgangssituationen bieten. Angemerkt sei, dass die einzelnen Ambulanzen aufgrund eigener Erfahrungen und anderen Studien Therapieschemata mit unterschiedlichen Schwerpunkten haben, z. B. die Teilnahme an einer Pulmozyme Studie.

In der Placebogruppe wurden alle Patienten pankreasenzymsubstituiert. In der Verumgruppe gab es 3 pankreassuffiziente Probanden, die keiner Enzymsubstitution bedurften. Eine orale Dauerantibiose erhielten in der Placebogruppe 12 Patienten (35,3%) und in der Verumgruppe 18 Patienten (51,4%). Die orale Einnahme von Acetylcystein ist in beiden Studiengruppen annähernd gleich (Placebo=70,6%, Verum=77,1%). Die Verordnung von Multivitaminpräparaten ist in beiden Gruppen hoch: Placebogruppe 28 Probanden (82,4%) und in der Verumgruppe 34 Patienten (97,1%). Die Einnahme von Vitamin E ist ebenfalls sehr regelmäßig mit 30 Studienteilnehmern (88,2%) in der Placebogruppe und 29 Probanden (82,9%) in der Verumgruppe. Die Inhalationstherapie unterscheidet sich lediglich in der Gabe von inhalativen Steroiden, die in der Verumgruppe mit 7 Probanden (20%) häufiger eingesetzt wurden wie in der Placebogruppe mit 3 Patienten (8,8%) und dem inhalativem Gernebcin, dass in der Verumgruppe mit 8 Patienten (22,9) im Vergleich zu 3 Patienten (8,8%) in der Kontrollgruppe häufiger eingesetzt wird. Die Inhalation mit  $\beta_2$ -Mimetika, Ipratropiumbromid, Cromoglycaten und Colistin sind in beiden Gruppen annähernd gleich. Amilorid wurde von einem Patienten in der Placebogruppe inhaliert. DNase mit dem Handelsnamen Pulmozyme wurde in beiden Gruppen fast im gleichen Umfang verordnet (Placebo=38,2%; Verum=40%).

**Tabelle 3.4:** Medikation: Vergleich Verum mit Placebogruppe

Medikamente	Placebo				Verum			
	Ja		Nein		Ja		Nein	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Enzymsubstitution	34	100	0	0	32	91,4	3	8,6
orale Dauerantibiose	12	35,3	22	4,7	18	51,4	17	48,6
ACC	24	70,6	10	29,4	27	77,1	8	22,9
Multivitamin	28	82,4	6	17,6	34	97,1	1	2,9
Vitamin E	30	88,2	4	11,8	29	82,9	6	17,1
<b>Inhalationstherapie</b>								
β2-Mimetika	22	64,7	12	35,3	23	65,7	12	34,3
Ipratropiumbromid	11	32,4	23	67,6	10	28,6	25	71,4
Cromoglycate	7	20,6	27	79,4	7	20	28	80
Colistin	8	23,5	26	76,5	7	20	28	80
Gernebcin	3	8,8	31	91,2	8	22,9	27	77,1
Inhalative Steroide	3	8,8	31	91,2	7	20	28	80
Amilorid	1	2,9	33	97,1	0	0	35	100
Pulmozyme	13	38,2	21	61,8	14	40	21	60

Im Studienprotokoll wurde ebenfalls die bakterielle Besiedelung speziell mit dem Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* dokumentiert. Die Unterteilung in die mukoide bzw. non-mukoide Form des *Pseudomonas aeruginosa* wurde nur von einer CF-Ambulanz konsequent notiert, so dass dies für das Gesamtkollektiv nicht aussagekräftig ist. Wie in Tabelle 3.5 zusammengefasst ist die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* in beiden Gruppen, Verum- und Placebogruppe nahe zu gleich. In der Placebogruppe sind 22 Patienten (64,7%) und in der Verumgruppe sind 25 Patienten (71,4%) *Pseudomonas aeruginosa* positiv.

**Tabelle 3.5:** *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Placebo				Verum			
	Ja		Nein		Ja		Nein	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	22	64,7	12	35,3	25	71,4	10	28,6

Zusammenfassend zeigte sich ein Patientenkollektiv mit gesicherter Mukoviszidose von zwei Gruppen, der Verumgruppe und der Placebogruppe, die in Anzahl, Altersverteilung, Medikation und *Pseudomonas*-Besiedelung eine vergleichbare Ausgangsbasis boten.

### 3.1.2 Abbrecher

Von den 69 in die Studie aufgenommenen Patienten haben im Laufe der 15 Monate Studienlaufzeit insgesamt 16 Patienten die Studie zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgebrochen. Von den 16 Studienabbrechern gehörten 7 Probanden der Placebogruppe und 9 Probanden der Verumgruppe an. (s. Tabelle 3.6) Es handelte sich um 5 weibliche und 11 männliche Patienten. Gründe zum Abbruch in der Placebogruppe waren bei zwei Patientinnen Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust, so dass beide nach einer Woche Studienteilnahme abgebrochen haben. Zwei erwachsene Patienten mit hohem Körpergewicht (70kg) beendeten die Studienteilnahme aufgrund zu hoher Kapseldosierung (Einnahme von 19-21 Kps). Bei einer 13-jährigen Patientin erhöhte sich unter der Einnahme des Placebopräparates trotz Angleichung der Enzymdosis die Stuhlfrequenz. Die Patientin brach nach 8 Monaten die Studie ab. Eine 7-jährige Patientin verweigerte stets die tägliche Einnahme der Kapseln, so dass die Mutter kampfes müde die Studie nach 3 Monaten abbrach. Ein 9-jähriger Patient aus der Kontrollgruppe beendete nach 1 Monat die Teilnahme an der Studie aus unbekanntem Gründen.

**Tabelle 3.6:** Studienabbrecher

Pat.Nr.	Alter	m/w	Gruppe	Dauer	Begründung
1	19,2	w	Placebo	1 Woche	Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit
4	7,3	w	Verum	6 Monate	akute Gastroenteritis, Kapselinnahme eingestellt
9	10,3	m	Verum	3 Monate	Durchfall, Meteorismus, Bauchschmerzen
10	23,5	m	Verum	4 Wochen	Kapseldosis (19/d) zu hoch
11	18,3	m	Placebo	3 Wochen	Kapseldosis zu hoch (19/d)
12	18,4	m	Placebo	3 Wochen	Kapseldosis zu hoch (21/d)(Pat. wiegt 70 kg)
26	21,2	m	Verum	9 Monate	Pat. hat ohne Begründung Kapselinnahme eingestellt
33	10	m	Verum	6 Monate	Bauchschmerzen, Meteorismus erhöhte Stuhlfrequenz
35	7	w	Placebo	3 Monate	Pat. verweigert tgl. Einnahme der Kapseln
39	13,8	m	Verum	10 Monate	psychische Krise des Patienten, schlechte Compliance
46	11,8	m	Verum	10 Monate	Quick-Wert Erniedrigung
47	?	w	Placebo	1 Woche	akute Gastroenteritis mit Gewichtsverlust
48	8	m	Verum	4 Wochen	Durchfall
50	13,8	m	Placebo	8 Monate	erhöhte Stuhlfrequenz
61	23,4	w	Verum	6 Monate	Aufstoßen, Sodbrennen
68	9,8	m	Placebo	1 Monat	unbekannt

In der Verumgruppe brachen 4 Patienten die Studie wegen Durchfall, Bauchschmerzen, Meteorismus bzw. erhöhter Stuhlfrequenz ab. Davon 2 Patienten nach 6 Monaten, 1 Patient nach 3 Monaten und 1 Patient nach 4 Wochen. Einem erwachsenem Patienten war ebenfalls mit 19 Kapseln/Tag die Dosierung nach 4 Wochen zu hoch und verweigerte die weitere Teilnahme an der Studie. Bei einem 13-jährigen Jungen entwickelte sich im Laufe der

Studiendauer eine bezüglich der gesamten Medikation schlechte Compliance und Krankheitsverneinung, so dass die Teilnahme an der Studie nach 10 Monaten als beendet gelten musste. Eine 23-jährige Patientin klagte über Aufstoßen, Sodbrennen und schlechtem Geschmack im Mund, brach deshalb nach 6 Monaten ab. Bei einem 11-jährigen Patienten erniedrigten sich im Laufe der Kapseleinnahme die Quick-Werte, so dass nach Rücksprache mit der Studienleitung wegen Gefahr der zusätzlichen Blutungsneigung durch das Fischöl, die Teilnahme an der Studie abgebrochen wurde. Der Quick Wert Abfall selbst ist jedoch nicht im Zusammenhang mit der Fischöleinnahme zu sehen. Ein 21-jähriger Patient aus der Verumgruppe stellte nach 9 Monaten ohne Begründung die Kapseleinnahme ein.

Insgesamt sind keine gravierenden Unterschiede bezüglich der Gründe zum Studienabbruch zwischen Verum- und Placebogruppe zu verzeichnen.

Wie in Tab.3.1 ersichtlich, haben in den ersten 3 Monaten am meisten Teilnehmer (7 Patienten) die Studie vorzeitig beendet, so dass diese in die weitere Auswertung nicht mit eingehen. Die übrigen 9 Studienabbrecher werden jeweils in die Auswertung der einzelnen Studienuntersuchungstermine bis zum Abbruchstermin mit einbezogen.

### **3.1.3 Verträglichkeit**

Beide Ölpräparate, das Lachsöl sowie das Maiskeimöl, wurden vom Großteil der Probanden ohne Begleiterscheinungen gut vertragen. In den Studienprotokollen sind keine weiteren Unverträglichkeiten als die unter 3.1.2 genannten Gründe für Studienabbrüche dokumentiert. Die für das Fischöl in 2.2.1 genannten Nebenwirkungen traten während der gesamten Studiendauer nicht auf. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Völlegefühl und fischiges Aufstoßen wurde bei einer Patientin vermerkt, die aus diesem Grund die Studie nach 6 Monaten beendete. Klinisch relevante Blutungen sind nicht aufgetreten.

### **3.1.4 Compliance**

Zur Überprüfung der Compliance sollten bei den jeweils 3-monatigen Studienuntersuchungen, in denen auch die Studienmedikamente für jeweils 3 Monate ausgegeben wurden, die unverbrauchten Kapselrestmengen bzw. leeren Dosen eingesammelt und die Menge im Studienprotokollbogen vermerkt werden. Dies ist jedoch nur vereinzelt konsequent durchgeführt worden, so dass die Angaben insgesamt für eine korrekte Beurteilung der Compliance nicht aussagekräftig sind. Bei nicht ausreichender bzw.

schlechter Compliance wurde dies jedoch vom behandelnden CF-Ambulanzarzt als Notiz vermerkt, so dass bei fehlenden Hinweisen eine gute Compliance angenommen wurde.

Bei der Eingabe in die Datenbank wurde die Compliance verschlüsselt in gut=1, mäßig=2 und schlecht=3. Schlecht war die Compliance bei Patienten, die die Studie sowieso abgebrochen haben (s. 3.1.2). Weiterhin wurde eine schlechte Compliance dokumentiert bei Patient Nr. 66 und Patientin Nr. 67, die beide der Verumgruppe zugeteilt waren. Es handelte sich um ein Geschwisterpaar, denen auf dem Studienprotokollbogen eine sehr unregelmäßige Einnahme der Ölkapseln bescheinigt wurde. Die unregelmäßige Einnahme der Fischölpräparation bestätigte sich in der späteren Untersuchung der Fettsäureprofile, die bei diesen Probanden durchgängig eine niedrige EPA und DHA Konzentration aufzeigten und somit aus der statistischen Auswertung herausgenommen wurden. Zwei weitere Probanden Patient Nr. 34 und Patient Nr. 56 aus der Verumgruppe wiesen trotz dokumentierter guter Compliance durchgehend niedrige EPA und DHA Werte im Fettsäureprofil auf, so dass bei diesen beiden Probanden ebenfalls von einer schlechten Compliance ausgegangen werden muss.

Ein Kernpunkt in der Compliance bei den Studienabbrechern war sicherlich die teilweise recht hohe Kapseldosierung (ab 30 kg 9 Kps/d), die zu der sowieso schon hohen täglichen Medikation eines CF-Patienten hinzukamen.

## 3.2 Lungenfunktion

### 3.2.1 FeV<sub>1</sub>

Das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen (FeV<sub>1</sub>) ist während der gesamten Studiendauer wie in Tab.3.7 ersichtlich nicht ganz vollständig untersucht bzw. dokumentiert worden. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten fehlen die Angaben bei jeweils 2 Probanden (6,9%) von Verum- und Placebogruppe. Nach 6 Monaten fehlt der Wert bei einer Patientin aus der Verumgruppe (3,1%) und bei 2 Patienten aus der Placebogruppe (7,1%). Weiterhin fehlt die Angabe aus der Placebogruppe von 2 Probanden (7,4%) nach 12 Monaten und von 3 Patienten (11,1%) nach 15 Monaten.

**Tabelle 3.7:** Fallzahlen für FeV<sub>1</sub> der Verum- und Placebogruppe

FeV1	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	27	93,1	2	6,9	29	100
	Verum	31	93,9	2	6,1	33	100
6 Mon	Placebo	26	92,9	2	7,1	28	100
	Verum	31	96,9	1	3,1	32	100
12 Mon	Placebo	25	92,6	2	7,4	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	24	88,9	3	11,1	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Wie in Abb.3.1 erkennbar, bilden die Ausgangsmittelwerte für FeV<sub>1</sub> in beiden Gruppen Placebo (80%±26) und Verum (77%±22) eine vergleichbare Basis. Ebenfalls die Minimumwerte (Placebo=19%; Verum=24%) und die Maximumwerte (Placebo=119%; Verum=107%) zeigen vergleichbare Ausgangswerte (s. Tab.3.8).

**Tabelle 3.8:** Median (Min.-Max.) für FeV<sub>1</sub> der Verum- und Placebogruppe

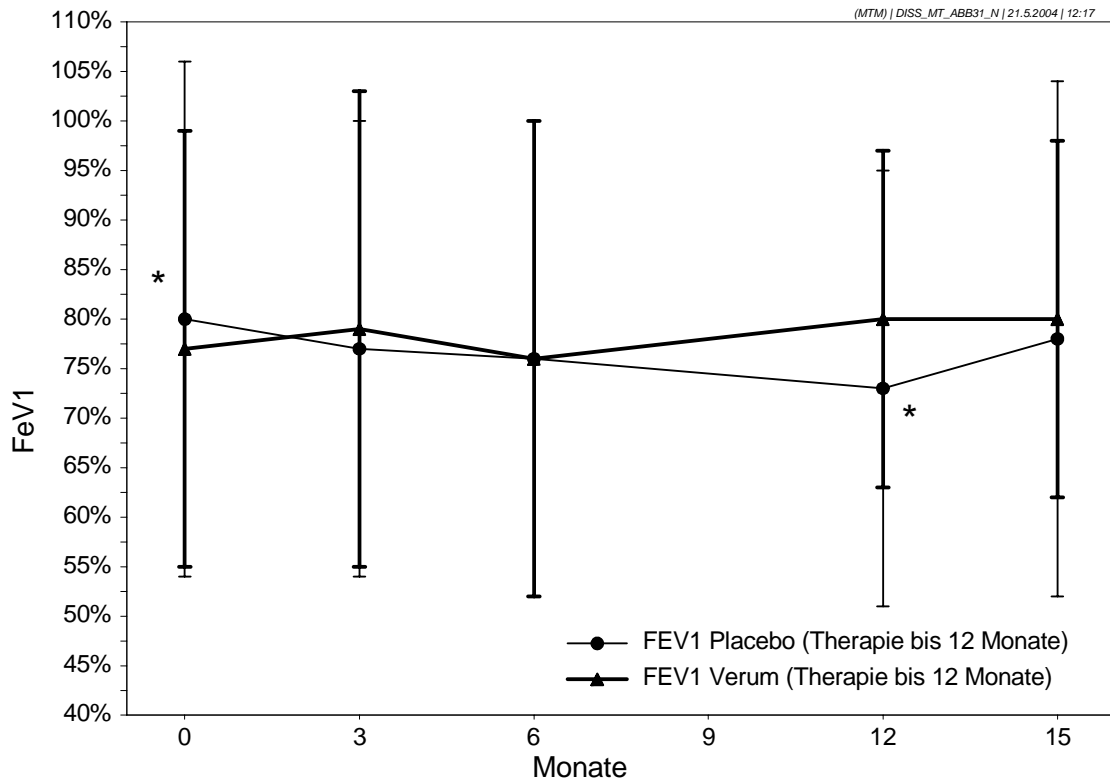
Median (Min.-Max)	FeV1(%)	
	Placebo	Verum
0 Mon	81 (19-119)	80 (24-107)
3 Mon	78 (19-118)	82 (29-109)
6 Mon	75 (23-110)	77 (29-124)
12 Mon	71 (18-116)	81 (44-110)
15 Mon	74 (17-116)	79 (44-118)

Im weiteren Studienverlauf verbesserte sich die FeV<sub>1</sub> in der Verumgruppe deutlich im Mittelwert vom Ausgangswert 77%±22 auf 80%±17 nach 12 Monaten Therapie, allerdings



nicht statistisch signifikant. In der Placebogruppe kam es gleichzeitig zu einem nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test statistisch signifikantem Abfall der FeV1 von einem Ausgangswert mit  $80\% \pm 26$  auf  $73\% \pm 22$  nach 12 Monaten Therapie (s. Abb.3.1).

**Abbildung 3.1:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FeV<sub>1</sub> in Prozent der Verum- und Placebogruppe



\* =  $p < 0,05$  (Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie - 12 Monate Therapie)

### 3.2.2 FVC

Die forcierte Vitalkapazität (FVC) ist im gesamten Studienverlauf unvollständig dokumentiert (s. Tab.3.9). Schon in der Ausgangsuntersuchung vor Therapiebeginn fehlen in der Placebogruppe 2 Eintragungen (5,9%). Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten fehlen die Angaben von 3 Patienten (10,3%) in der Placebogruppe und 2 Patienten in der Verumgruppe (6,1%). Nach 6 Monaten fehlen die Werte von 3 Probanden (10,7%) in der Placebogruppe und 1 Patient (3,1%) in der Verumgruppe. Nach 12 und 15 Monaten fehlt lediglich der Wert von 3 Patienten (11,1%) aus der Kontrollgruppe.

**Tabelle 3.9:** Fallzahlen für FVC der Verum- und Placebogruppe

FVC	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	32	94,1	2	5,9	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	26	89,7	3	10,3	29	100
	Verum	31	93,9	2	6,1	33	100
6 Mon	Placebo	25	89,3	3	10,7	28	100
	Verum	31	96,9	1	3,1	32	100
12 Mon	Placebo	24	88,9	3	11,1	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	24	88,9	3	11,1	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Die Ausgangsmittelwerte für FVC sind in beiden Gruppen Placebo ( $89\% \pm 21$ ) und Verum ( $79\% \pm 17$ ) unterschiedlich, bieten jedoch eine vergleichbare Basis (s. Abb.3.2). Auch die Minimumwerte (Placebo=32%, Verum=32%) und die Maximumwerte (Placebo=128%, Verum=116%) wie in Tab. 3.10 erkennbar zeigen vergleichbare Ausgangswerte.

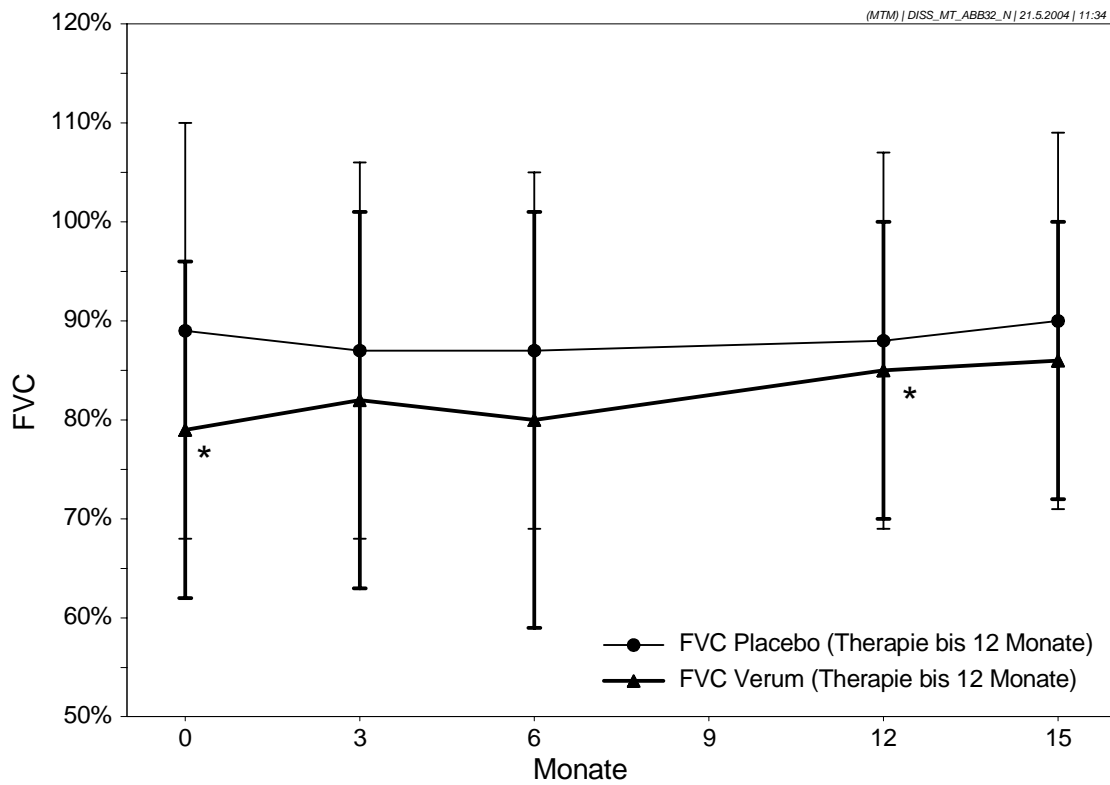
**Tabelle 3.10:** Median (Min.-Max.) für FVC der Verum- und Placebogruppe

FVC(%)		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	88 (32-128)	79 (32-116)
3 Mon	85 (32-120)	85 (39-113)
6 Mon	80 (42-110)	82 (39-117)
12 Mon	90 (32-111)	85 (51-122)
15 Mon	91 (32-121)	86 (54-116)

In der Placebogruppe kam es im Verlauf der Studie zu einer geringen Verschlechterung der FVC im Mittelwert von  $89\% \pm 17$  auf  $88\% \pm 19$ . In der Verumgruppe hingegen zeigte sich nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test eine statistisch signifikante Erhöhung der FVC im

Mittelwert von  $79\% \pm 17$  auf  $85\% \pm 15$  ( $p < 0,05$ ) nach Fischöleinnahme über 12 Monate (s. Abb.3.2).

**Abbildung 3.2:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FVC in Prozent der Verum- und Placebogruppe



\* =  $p < 0,05$  (Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie - 12 Monate Therapie)

### 3.2.3 FeV<sub>50</sub>

Der maximale expiratorische Fluss bei 50% der Vitalkapazität (FeV<sub>50</sub>) ist ebenfalls im gesamten Studienverlauf nicht vollständig dokumentiert bzw. untersucht worden. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten fehlen die Angaben bei jeweils 2 Probanden aus der Verum- (6,1%) und Placebogruppe (6,9%). Nach 6 sowie nach 12 Monaten fehlen die Werte bei einer Patientin aus der Verumgruppe (3,1%) und 2 Patienten aus der Placebogruppe (7,4%). Nach 15 Monaten fehlen die Angaben von 2 Patienten aus der Placebogruppe (7,4%) (s. Tab.3.11).

**Tabelle 3.11:** Fallzahlen für FeV<sub>50</sub> der Verum- und Placebogruppe

FeV50	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	27	93,1	2	6,9	29	100
	Verum	31	93,9	2	6,1	33	100
6 Mon	Placebo	26	92,9	2	7,1	28	100
	Verum	31	96,9	1	3,1	32	100
12 Mon	Placebo	25	92,6	2	7,4	27	100
	Verum	27	96,4	1	3,6	28	100
15 Mon	Placebo	25	92,6	2	7,4	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Der maximale expiratorische Fluss bei 50% der Vitalkapazität (FeV<sub>50</sub>) ist ebenfalls im gesamten Studienverlauf nicht vollständig dokumentiert bzw. untersucht worden. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten fehlen die Angaben bei jeweils 2 Probanden aus der Verum- (6,1%) und Placebogruppe (6,9%). Nach 6 sowie nach 12 Monaten fehlen die Werte bei einer Patientin aus der Verumgruppe (3,1%) und 2 Patienten aus der Placebogruppe (7,4%). Nach 15 Monaten fehlen die Angaben von 2 Patienten aus der Placebogruppe (7,4%) (s. Tab.3.11).

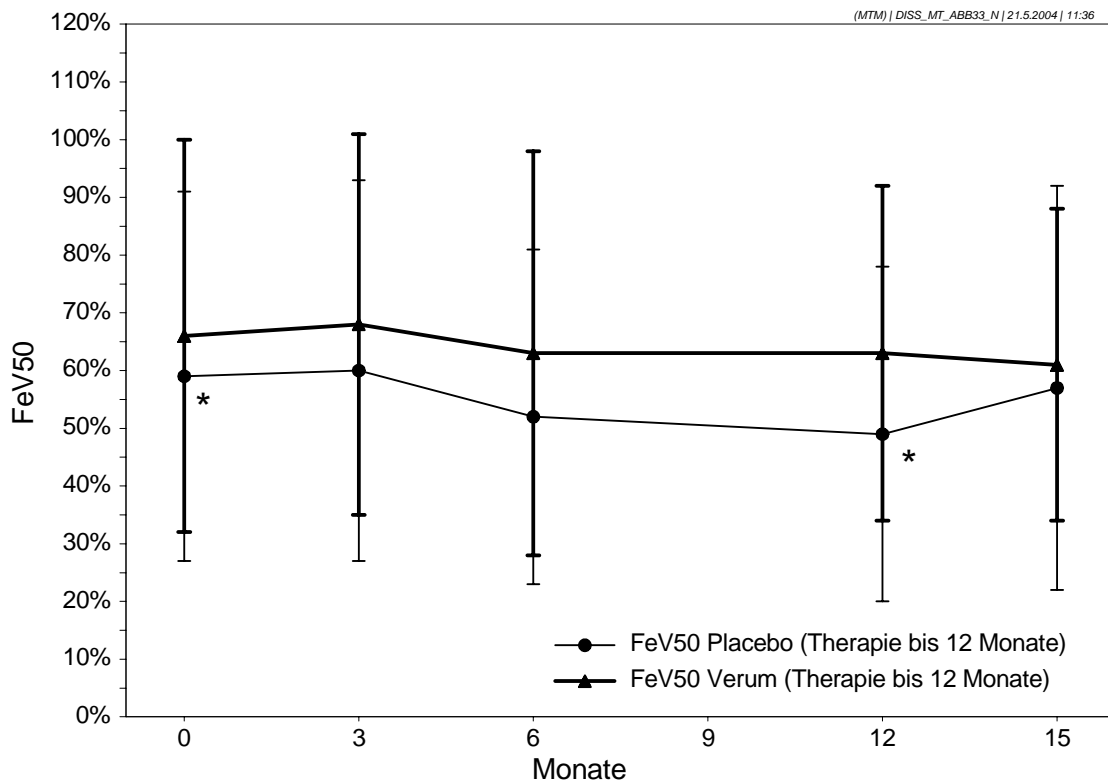
**Tabelle 3.12:** Median (Min.-Max.) für FeV<sub>50</sub> der Verum- und Placebogruppe

Median (Min.-Max)	FeV50(%)	
	Placebo	Verum
0 Mon	57 (7-112)	68 (7-137)
3 Mon	56 (6-127)	72 (8-147)
6 Mon	47 (11-108)	55 (6-148)
12 Mon	40 (5-116)	61 (16-140)
15 Mon	48 (4-121)	61 (16-113)

Wie in Abb.3.3 ersichtlich unterscheiden sich die Ausgangsmittelwerte für FeV<sub>50</sub> in beiden Gruppen Placebo (59%±32) und Verum (66%±34) marginal um 7% und haben eine vergleichbare Basis. Auch die Minimumwerte (Placebo=7%, Verum=7%) und die Maximumwerte (Placebo=112%, Verum=137%) lassen sich vergleichen (s. Tab.3.12).

In der Placebogruppe kam es zu einem nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test statistisch signifikantem Abfall der FeV<sub>50</sub> von 59%±32 auf 49%±29 (p<0,05). In der Verumgruppe fiel die FeV<sub>50</sub> ebenfalls von 66%±34 auf 63%±29 ab, jedoch ohne statistische Signifikanz (s.Abb.3.3)

**Abbildung 3.3:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FeV<sub>50</sub> in Prozent der Verum- und Placebogruppe



\* = p < 0,05 (Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie - 12 Monate Therapie)

### 3.2.4 FeV<sub>25</sub>

**Tabelle 3.13:** Fallzahlen für FeV<sub>25</sub> der Verum- und Placebogruppe

FeV <sub>25</sub>	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	28	96,6	1	3,4	29	100
	Verum	31	93,9	2	6,1	33	100
6 Mon	Placebo	26	92,9	2	7,1	28	100
	Verum	31	96,9	1	3,1	32	100
12 Mon	Placebo	25	92,6	2	7,4	27	100
	Verum	27	96,4	1	3,6	28	100
15 Mon	Placebo	25	92,6	2	7,4	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Der maximale expiratorische Fluss bei 25% der Vitalkapazität (FeV<sub>25</sub>) ist wie die vorher beschriebenen Lungenfunktionsparameter unvollständig dokumentiert (s. Tab.3.13). Nach der 3-Monatskontrolle fehlen 2 Angaben in der Verumgruppe (6,1%) und 1 Eintrag in der Placebogruppe (3,4%). Nach 6 sowie nach 12 Monaten fehlen die Werte von 1 Probanden in der Verumgruppe (3,1%) und 2 Probanden aus der Placebogruppe (7,4%). Nach 15 Monaten sind 2 Werte in der Placebogruppe (7,4%) nicht eingetragen.

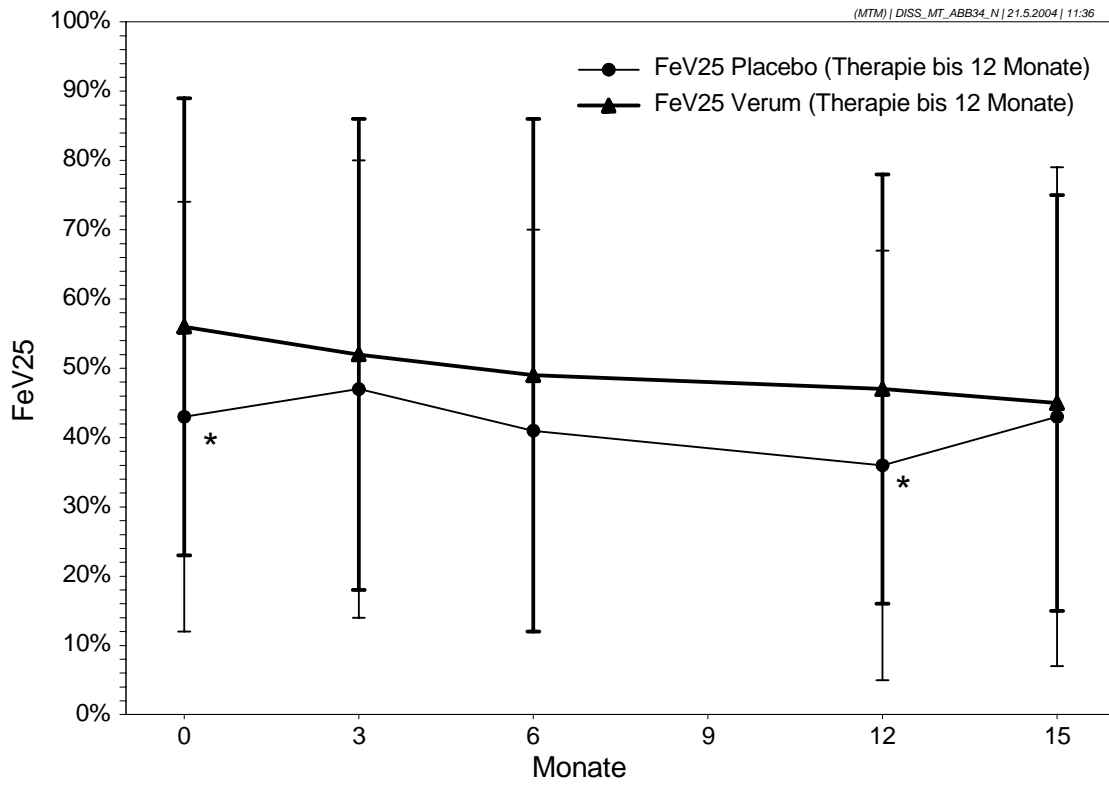
**Tabelle 3.14** Median (Min.-Max.) für FeV<sub>25</sub> der Verum- und Placebogruppe

FeV <sub>25</sub> (%)		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	38 (6-134)	57 (5-133)
3 Mon	33 (5-115)	46 (7-153)
6 Mon	36 (5-124)	39 (5-177)
12 Mon	29 (5-131)	39 (10-140)
15 Mon	29 (4-128)	42 (8-99)

Abb.3.4 und Tab.3.14 zeigen, dass die Ausgangsmittelwerte für FeV<sub>25</sub> in beiden Gruppen Placebo (43%±31) und Verum (56%±33) sowie die Minimumwerte (Placebo=6%, Verum=5%) und Maximumwerte (Placebo=134%, Verum=133%) vergleichbar sind.

Wie bei FeV<sub>50</sub> fällt auch die FeV<sub>25</sub> in beiden Gruppen innerhalb der 12 Monate Kapseleinnahme ab (Placebo von 43%±31 auf 36%±31, Verum von 56%±33 auf 47%±31). In der Placebogruppe jedoch mit einer nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test statistischen Signifikanz von (p<0,05) (s. Abb.3.4).

**Abbildung 3.4:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FeV<sub>25</sub> in Prozent der Verum- und Placebogruppe



\* =  $p < 0,05$  (Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie - 12 Monate Therapie)

### 3.3 Klinische Daten

#### 3.3.1 Größe- und Gewichtsverhalten

Die Größe und das Gewichtsverhalten sind nahezu vollständig im Studienverlauf dokumentiert worden (s. Tab. 3.15). Nach 6 Monaten fehlen die Angaben für einen Probanden (3,6%) aus der Placebogruppe, nach 9 Monaten jeweils die Werte für einen Patienten aus der Verum- (4,4%) und Placebogruppe (3,6%) und nach 15 Monaten ebenfalls die Werte für einen Studienteilnehmer aus der Placebogruppe (3,7%).

**Tabelle 3.15:** Fallzahlen für Größe und Gewicht der Verum- und Placebogruppe

Gr/Gew.	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	29	100	0	0	29	100
	Verum	33	100	0	0	33	100
6 Mon	Placebo	27	96,4	1	3,6	28	100
	Verum	32	100	0	0	32	100
9 Mon	Placebo	27	96,4	1	3,6	28	100
	Verum	28	96,6	1	3,4	29	100
12 Mon	Placebo	27	100	0	0	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	26	96,3	1	3,7	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Das Körpergewicht der Patienten in beiden Gruppen Placebo und Verum unterscheiden sich im Ausgangsmittelwert um 7,5 kg (Placebo=43,4kg±16,3; Verum=35,9kg±13,9). Entscheidend ist aber, dass sich im Verlauf der gesamten Studiendauer unter Einnahme der Studiennahrung keine statistisch signifikante unterschiedliche Gewichtsentwicklung der beiden Gruppen zeigte (s. Tab. 3.16 u. Tab. 3.17)

**Tabelle 3.16:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das Gewicht der Verum- und Placebogruppe

Gewicht (kg)		
MW+SD	Placebo	Verum
0 Mon	43,4 ± 16,3	35,9 ± 13,9
3 Mon	43,9 ± 15,5	36,4 ± 13,9
6 Mon	46,1 ± 15,2	37,2 ± 14
9 Mon	45,4 ± 14,7	38,9 ± 13,6
12 Mon	45,9 ± 14,7	38,3 ± 13,1
15 Mon	47,3 ± 15,3	38,9 ± 13,7



**Tabelle 3.17:** Median (Min.-Max.) für das Gewicht der Verum- und Placebogruppe

Gewicht (kg)		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	41,5 (18,8-78,5)	30,6 (17,8-65)
3 Mon	40,7 (20,1-77)	31,5 (18-66)
6 Mon	44,2 (22,5-79)	32,2 (18,2-64)
9 Mon	42,4 (24-78)	33,6 (18,8-65)
12 Mon	41 (25-81)	33,7 (19,1-62,5)
15 Mon	44,5 (25,8-83,9)	33,2 (19,3-64,5)

**Tabelle 3.18:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für die Körperlänge der Verum- und Placebogruppe

Länge (cm)		
MW+SD	Placebo	Verum
0 Mon	152,7 ± 19	144 ± 17,1
3 Mon	152,9 ± 18,1	144,5 ± 16,7
6 Mon	155,8 ± 16,5	145,6 ± 16,8
9 Mon	155,2 ± 15,3	148,6 ± 16,3
12 Mon	156,4 ± 15,4	148,1 ± 15,6
15 Mon	157,4 ± 15,1	148,7 ± 15,9

Die Körpergrößen der Patienten in beiden Gruppen Placebo und Verum unterscheiden sich deutlich im Ausgangsmittelwert (Placebo=152,7cm±19; Verum=144,5cm±17,1). Die Studienteilnehmer in der Verumgruppe sind im Durchschnitt 8 cm kleiner als die Probanden in der Placebogruppe, so dass im t-Test mit p=0,05 schon vor Therapiebeginn ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Körpergröße aufgezeigt wird. Das Entscheidende ist jedoch, dass im Verlauf der Studie unter Einnahme der Studienmedikation keine unterschiedliche Größenentwicklung in Verum- und Kontrollgruppe erkennbar war (s. Tab.3.18 u. Tab.3.19).

**Tabelle 3.19:** Median (Min.-Max.) für die Körperlänge der Verum- und Placebogruppe

Länge (cm)		
Median (Min.-Max)	Placebo	Verum
0 Mon	157 (114-184)	139 (112-177,5)
3 Mon	158 (117-184)	140 (112,5-177,5)
6 Mon	159 (131-184)	141 (113-177,5)
9 Mon	160 (132-184)	143,8 (114,5-178)
12 Mon	160 (132,5-184)	144,3 (115,5-178)
15 Mon	160,7 (135-184)	145 (117,5-178)

Wie schon in Kap.2.3 besprochen wurde das Gewicht ebenfalls als LSG in die Datenbank übernommen. Das LSG ist das Körpergewicht als % des Normalgewichtes für die Körperlänge.

**Tabelle 3.20:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das LSG (%) der Verum- und Placebogruppe

LSG (%)		
MW +SD	Placebo	Verum
0 Mon	98 ± 13	96 ± 9
3 Mon	99 ± 13	96 ± 10
6 Mon	99 ± 14	96 ± 11
9 Mon	99 ± 13	96 ± 9
12 Mon	98 ± 14	95 ± 9
15 Mon	99 ± 14	95 ± 8

**Tabelle 3.21:** Median (Min.-Max.) für das LSG (%) der Verum- und Placebogruppe

LSG (%)		
Median (Min.-Max)	Placebo	Verum
0 Mon	96 (70-140)	96 (79-122)
3 Mon	97 (76-138)	96 (78-122)
6 Mon	98 (78-141)	96 (78-122)
9 Mon	97 (76-139)	96 (79-124)
12 Mon	95 (76-145)	94 (76-118)
15 Mon	96 (74-150)	94 (80-114)

Die Ausgangsmittelwerte für das LSG sind in beiden Gruppen Placebo (98%±13) und Verum (96%±9) gut vergleichbar (s Tab. 3.20). Ebenfalls die Minimumwerte (Placebo=70%, Verum=79%) und Maximumwerte (Placebo=140%, Verum=122%) zeigen vergleichbare Ausgangswerte. Insgesamt weisen die Patienten der Verumgruppe ein geringeres LSG auf als die Placebogruppe, welches im Verlauf der Studiendauer unter Einnahme des Fischölpräparates noch weiter abnimmt (von 96%±9 auf 95%±9). In der Placebogruppe hingegen kommt es im Verlauf der Studie unter Einnahme von Maiskeimöl zu einem geringen Anstieg des LSG, jedoch ohne statistische Signifikanz.

### 3.3.2 Kraemer Index

Der Kraemer-Punkt Score ist im Studienverlauf gut dokumentiert. Fehlende Daten gibt es lediglich bei einem Patienten (3,6%) aus der Kontrollgruppe nach 6 und 9 Monaten und bei jeweils einem Patienten (3,7%) aus der Verumgruppe nach 12 und 15 Monaten, so dass ein statistischer Vergleich beider Gruppen möglich ist (s. Tab.3.22).

**Tabelle 3.22:** Fallzahlen für den Kraemer Index der Verum- und Placebogruppe

Krämer	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	29	100	0	0	29	100
	Verum	33	100	0	0	33	100
6 Mon	Placebo	27	96,4	1	3,6	28	100
	Verum	32	100	0	0	32	100
9 Mon	Placebo	27	96,4	1	3,6	28	100
	Verum	29	100	0	0	29	100
12 Mon	Placebo	26	96,3	1	3,7	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	26	96,3	1	3,7	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

**Tabelle 3.23:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für den Kraemerindex der Verum- und Placebogruppe

Kraemer-Score		
MW+SD	Placebo	Verum
0 Mon	15,7 ± 2,7	16,5 ± 3,1
3 Mon	16,1 ± 2,6	16,4 ± 3,1
6 Mon	15,8 ± 3,2	16,3 ± 3
9 Mon	16 ± 2,4	15,8 ± 3,2
12 Mon	15,7 ± 2,6	16,3 ± 2,6
15 Mon	15,8 ± 2,5	16,2 ± 3,1

**Tabelle 3.24:** Median (Min.-Max.) für den Kraemerindex der Verum- und Placebogruppe

Kraemer Score		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	16 (9-20)	17 (9-20)
3 Mon	17 (8-19)	17 (9-20)
6 Mon	16 (7-20)	17 (8-20)
9 Mon	17 (8-19)	16 (8-20)
12 Mon	16 (8-19)	17 (11-20)
15 Mon	16 (9-20)	17 (9-20)

Wie in Tab.3.23 ersichtlich zeigen beide Gruppen zu Beginn der Therapie bezüglich des Kraemer-Punkt Indexes vergleichbare Ausgangswerte (Placebo= $15,7 \pm 2,7$ , Verum= $16,5 \pm 3,1$ ). In beiden Gruppen liegen vor Therapiebeginn die Minimalpunktwerte bei 9 und die Maximalwerte bei 20 Punkten (s. Tab.3.24). Im Verlauf der Therapie lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Mittelwerte zwischen Verum- und Placebogruppe feststellen.

### 3.4 Infektstatus

#### 3.4.1 Anzahl der Tage mit Fieber

Die Anzahl der Tage mit Fieber ist im Verlauf der Studie konsequent dokumentiert worden. Fehlend ist nur eine Angabe bei einem Patienten (3,7%) aus der Verumgruppe nach 15 Monaten (s. Tab.3.25).

**Tabelle 3.25:** Fallzahlen für die Anzahl der Tage mit Fieber der Verum- und Placebogruppe

Fieber (Tage)	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	29	100	0	0	29	100
	Verum	33	100	0	0	33	100
6 Mon	Placebo	28	100	0	0	28	100
	Verum	32	100	0	0	32	100
9 Mon	Placebo	28	100	0	0	28	100
	Verum	29	100	0	0	29	100
12 Mon	Placebo	27	100	0	0	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	26	96,3	1	3,7	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Die Ausgangsmittelwerte für die Anzahl der Tage mit Fieber sind in beiden Gruppen Placebo ( $0,9 \pm 2,2$ ) und Verum ( $0,9 \pm 1,9$ ) fast identisch. Auch die Minimum- und Maximumwerte unterscheiden sich nur geringfügig (s. Tab.3.26 u. Tab.3.27).

Im Verlauf der 12-monatigen Kapseleinnahme verringerten sich die Tage mit Fieber in beiden Gruppen Placebo von  $0,9 \pm 2,2$  auf  $0,4 \pm 1,1$  und in der Verumgruppe deutlicher von  $0,9 \pm 1,9$  auf  $0,1 \pm 0,6$ , jedoch nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 3.26:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für die Anzahl der Tage mit Fieber der Verum- und Placebogruppe

Fieber (Tage)		
MW+SD	Placebo	Verum
0 Mon	$0,9 \pm 2,2$	$0,9 \pm 1,9$
3 Mon	$1,1 \pm 2,2$	$1 \pm 3,2$
6 Mon	$2,9 \pm 6,8$	$1,2 \pm 2,4$
9 Mon	$0,5 \pm 1,5$	$1,2 \pm 2,6$
12 Mon	$0,4 \pm 1,1$	$0,1 \pm 0,6$
15 Mon	$0,3 \pm 0,9$	$0,4 \pm 0,8$

**Tabelle 3.27:** Median (Min.-Max.) für die Anzahl der Tage mit Fieber der Verum- und Placebo-  
gruppe

Fieber (Tage)		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	0 (0-10)	0 (0-7)
3 Mon	0 (0-9)	0 (0-18)
6 Mon	0 (0-30)	0 (0-10)
9 Mon	0 (0-6)	0 (0-12)
12 Mon	0 (0-4)	0 (0-3)
15 Mon	0 (0-3)	0 (0-3)

### 3.4.2 Erfassung des Sputumvolumens

Die Sputummenge ist während des Studienverlaufs konsequent vollständig dokumentiert worden (s. Tab.3.28).

**Tabelle 3.28:** Fallzahlen für die Erfassung der Sputummenge der Verum- und Placebogruppe

Sputum	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	29	100	0	0	29	100
	Verum	33	100	0	0	33	100
6 Mon	Placebo	28	100	0	0	28	100
	Verum	32	100	0	0	32	100
9 Mon	Placebo	28	100	0	0	28	100
	Verum	29	100	0	0	29	100
12 Mon	Placebo	27	100	0	0	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	27	100	0	0	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Wie in Kap.2.3 erwähnt, wurde die Angabe der Sputummenge in Punktwerte 1-5 kategorisiert. Die Angaben des behandelnden Arztes und die Einschätzung der Eltern bzw. des Patienten wurden zusammengefasst, da es diesbezüglich keinen Unterschied in der Beurteilung gab.

Wie in Tab.3.29 erkennbar, zeigen beide Gruppen Placebo ( $1,8 \pm 1$ ) und Verum ( $1,7 \pm 1,1$ ) vergleichbare Ausgangsmittelwerte in bezug auf die Sputummenge. Im Verlauf der 12-monatigen Studiendauer kommt es in der Placebogruppe sowie in der Verumgruppe zu einem leichten Anstieg der Sputumproduktion, Placebo von  $1,8 \pm 1$  auf  $2,1 \pm 1,2$ , Verum von  $1,7 \pm 1,1$  auf  $1,9 \pm 0,9$ .

**Tabelle 3.29:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das Sputumvolumen der Verum- und Placebogruppe

Sputum (Kategorie 1-5)		
MW+SD	Placebo	Verum
0 Mon	1,8 ± 1	1,7 ± 1,1
3 Mon	2,1 ± 0,9	1,7 ± 0,9
6 Mon	1,8 ± 0,9	1,9 ± 1,2
9 Mon	1,8 ± 1	2 ± 1,1
12 Mon	2,1 ± 1,2	1,9 ± 0,9
15 Mon	2,2 ± 1,2	1,7 ± 1

**Tabelle 3.30:** Median (Min.-Max.) für das Sputumvolumen der Verum- und Placebogruppe

Sputum (Kategorie 1-5)		
Median (Min.-Max)	Placebo	Verum
0 Mon	2 (1-4)	1 (1-4)
3 Mon	1 (1-4)	1 (1-4)
6 Mon	1 (1-5)	1 (1-5)
9 Mon	2 (1-4)	2 (1-5)
12 Mon	2 (1-4)	2 (1-4)
15 Mon	2 (1-5)	1 (1-4)

### 3.4.3 Anzahl der Tage mit iv-Antibiose

Die Dokumentation der Anzahl der Tage mit iv-Antibiose ist ebenfalls nahezu vollständig. Es fehlen lediglich die Angaben von jeweils einem Patienten (3,7%) aus der Placebogruppe nach 6, 12 und 15 Monaten (s. Tab.3.31).

**Tabelle 3.31:** Fallzahlen für die Anzahl der Tage mit iv-Antibiose der Verum- und Placebogruppe

iv-AB (Tage)	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	34	100	0	0	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	29	100	0	0	29	100
	Verum	33	100	0	0	33	100
6 Mon	Placebo	27	96,4	1	3,6	28	100
	Verum	32	100	0	0	32	100
12 Mon	Placebo	26	96,3	1	3,7	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	26	96,3	1	3,7	27	100
	Verum	26	100	0	0	26	100

Auch die Ausgangsmittelwerte zeigen in beiden Gruppen Placebo (3,8±6,6 Tage) und Verum (3,9±7,4 Tage) eine vergleichbare Ausgangsbasis (s. Tab.3.32). Im weiteren Studienverlauf verringerten sich die Anzahl der Tage mit iv-Antibiose in beiden Gruppen, Placebo von

3,8±6,6 auf 2,2±5,2 und Verum deutlicher von 3,9±7,4 auf 1,5±4,4, jedoch nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 3.32:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für die gesamte Anzahl der Tage mit iv-Antibiose der Verum- und Placebogruppe

iv-Antibiose in Tagen		
MW +SD	Placebo	Verum
0 Mon	3,8 ± 6,6	3,9 ± 7,4
3 Mon	2,8 ± 5,5	3,3 ± 6,6
6 Mon	2,1 ± 5,1	2,7 ± 6,7
12 Mon	2,2 ± 5,2	1,5 ± 4,4
15 Mon	3,3 ± 6,1	2,3 ± 5,8

**Tabelle 3.33:** Median (Min.-Max.) für die gesamte Anzahl der Tage mit iv-Antibiose der Verum- und Placebogruppe

iv-Antibiose in Tagen		
Median (Min.-Max)	Placebo	Verum
0 Mon	0 (0-21)	0 (0-22)
3 Mon	0 (0-14)	0 (0-21)
6 Mon	0 (0-14)	0 (0-28)
12 Mon	0 (0-14)	0 (0-14)
15 Mon	0 (0-15)	0 (0-21)

### 3.4.4 CRP

**Tabelle 3.34:** Fallzahlen für CRP der Verum- und Placebogruppe

CRP	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	32	94,1	2	5,9	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	28	96,6	1	3,4	29	100
	Verum	33	100	0	0	33	100
6 Mon	Placebo	27	96,4	1	3,6	28	100
	Verum	32	100	0	0	32	100
12 Mon	Placebo	21	77,8	6	22,2	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	25	92,6	2	7,4	27	100
	Verum	24	92,3	2	7,7	26	100

Das CRP ist im gesamten Studienverlauf unvollständig dokumentiert. Schon vor Therapiebeginn fehlen die Angaben von 2 Patienten aus der Placebogruppe. Nach 3 und 6 Monaten fehlen jeweils die Werte von 1 Patienten aus der Placebogruppe. Nach 12 Monaten fehlen ebenfalls aus der Placebogruppe 6 Werte und nach 15 Monaten jeweils 2 Angaben aus der Placebo- und Verumgruppe.



**Tabelle 3.35:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das CRP der Verum- und Placebogruppe

CRP (mg/l)		
MW+SD	Placebo	Verum
0 Mon	3,9 ± 7,5	1,3 ± 3,2
3 Mon	5,7 ± 9,8	2,1 ± 5,7
6 Mon	4,5 ± 10,2	1,8 ± 3,1
12 Mon	6,1 ± 9,3	2,6 ± 4,7
15 Mon	4,9 ± 10,4	1 ± 2,3

**Tabelle 3.36:** Median (Min.-Max.) für das CRP der Verum- und Placebogruppe

CRP (mg/l)		
Median (Min.-Max)	Placebo	Verum
0 Mon	0,6 (0-26)	0 (0-16,2)
3 Mon	0,4 (0-29)	0 (0-31,5)
6 Mon	0,8 (0-44)	0 (0-12,1)
12 Mon	1 (0-26)	0 (0-19)
15 Mon	0 (0-35)	0 (0-7,1)

Die Ausgangsmittelwerte unterscheiden sich zwischen beiden Gruppen Placebo (3,9±7,5mg/l) und Verum (1,3±3,2mg/l), wobei das CRP in der Placebogruppe deutlich höher ist (s.Tab. 3.35). Dies entspricht den wie in Tab. 3.36 dargestellten Maximumwerten (Placebo=26mg/l; Verum=16,2mg/l).

Im 12-monatigen Studienverlauf mit Einnahme der Studiennahrung erhöht sich in beiden Gruppen das CRP, Placebo von 3,9±7,5 auf 6,1±9,3 und Verum von 1,3±3,2 auf 2,6±4,7.

### 3.4.5 IgG

**Tabelle 3.37:** Fallzahlen für IgG der Verum- und Placebogruppe

IgG	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	33	97,1	1	2,9	34	100
	Verum	35	100	0	0	35	100
3 Mon	Placebo	27	93,1	2	6,9	29	100
	Verum	32	97	1	3	33	100
6 Mon	Placebo	25	89,3	3	10,7	28	100
	Verum	32	100	0	0	32	100
12 Mon	Placebo	21	77,8	6	22,2	27	100
	Verum	28	100	0	0	28	100
15 Mon	Placebo	26	96,3	1	3,7	27	100
	Verum	24	92,3	2	7,7	26	100

Das IgG ist auch unvollständig in seiner Dokumentation. Vor Therapiebeginn fehlt die Angabe eines Patienten (2,9%) aus der Placebogruppe. Nach 3 Monaten fehlen die Werte von

2 Probanden (6,9%) aus der Placebogruppe und 1 Patient (3%) aus der Verumgruppe. Nach 6 Monaten fehlen 3 (10,7%) und nach 12 Monaten 6 Angaben (22,2%) aus der Placebogruppe. Zudem fehlt die Angabe von 1 Patienten (3,7%) aus der Placebogruppe und 2 Werte (7,7%) aus der Verumgruppe nach 15 Monaten (s. Tab.3.37)

**Tabelle 3.38:** Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) für das IgG der Verum- und Placebogruppe

IgG (g/l)		
MW+SD	Placebo	Verum
0 Mon	13,2 ± 4,8	14 ± 6,2
3 Mon	14,7 ± 7,2	14,2 ± 5,5
6 Mon	14,2 ± 5,8	14,1 ± 5,1
12 Mon	14 ± 4,7	13,1 ± 5
15 Mon	12,6 ± 3	12,1 ± 4,4

Die Ausgangsmittelwerte zeigen in beiden Gruppen Placebo (13,2±4,8g/l) und Verum (14±6,2) vergleichbare Werte (s. Tab.3.38) und auch die Minimum,- (Placebo=4,8g/l; Verum=5,2g/l) und Maximumwerte (Placebo=26,1g/l; Verum=37,4g/l) bieten eine gemeinsame Basis (s. Tab.3.39).

**Tabelle 3.39:** Median (Min.-Max.) für das IgG der Verum- und Placebogruppe

IgG (g/l)		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	13 (4,8-26,1)	12,3 (5,2-37,4)
3 Mon	13,8 (4,3-39,1)	13,1 (5,3-28,5)
6 Mon	13,8 (6,5-28)	13,1 (4,3-27,7)
12 Mon	13,6 (7-22,6)	12,7 (4-25,8)
15 Mon	12,3 (4,8-23,6)	11,5 (2,6-22,3)

In der Placebogruppe steigt das IgG im Laufe der 12 Monate Kapseleinnahme geringfügig an von 13,2±4,8 auf 14±4,7 und in der Verumgruppe sinkt das IgG von 14±6,2 auf 13,1±5, jedoch nicht statistisch signifikant.

### 3.5 Fettsäuren

Zur Untersuchung des Fettsäureprofils in den Plasmaphospholipiden wurden von den beteiligten Ambulanzen die tiefgefrorenen EDTA-Röhrchen an das Stoffwechsellabor nach München transportiert. Es fehlen über die gesamte Studiendauer relativ viele Werte in der Dokumentation. Schon bei der Erstuntersuchung vor Studienbeginn fehlen die Angaben von 9 Probanden (26,5%) aus der Placebogruppe und 5 Patienten (14,3%) aus der Verumgruppe. Nach 3 und 6 Monaten fehlen jeweils 7 Werte (34,1%,25%) aus der Placebogruppe und 10 Angaben (30,3%,31,3%) aus der Verumgruppe. Wie in Tab. 3.40 weiter ersichtlich fehlen nach 12 Monaten in der Placebogruppe 9 Werte (33,3%) und in der Verumgruppe 6 Werte (21,4%). Auch nach 15 Monaten konnte bei 8 Probanden (29,6%) aus der Placebogruppe und 4 Patienten (15,4%) aus der Verumgruppe keine Fettsäureanalyse bestimmt werden.

**Tabelle 3.40:** Fallzahlen für EPA/DHA/AA-Konzentration im Plasma der Verum- und Placebogruppe

EPA/DHA/AA	Gruppe	gültig		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	25	73,5	9	26,5	34	100
	Verum	30	85,7	5	14,3	35	100
3 Mon	Placebo	22	75,9	7	34,1	29	100
	Verum	23	69,7	10	30,3	33	100
6 Mon	Placebo	21	75	7	25	28	100
	Verum	22	68,8	10	31,3	32	100
12 Mon	Placebo	18	66,7	9	33,3	27	100
	Verum	22	78,6	6	21,4	28	100
15 Mon	Placebo	19	70,4	8	29,6	27	100
	Verum	22	84,6	4	15,4	26	100

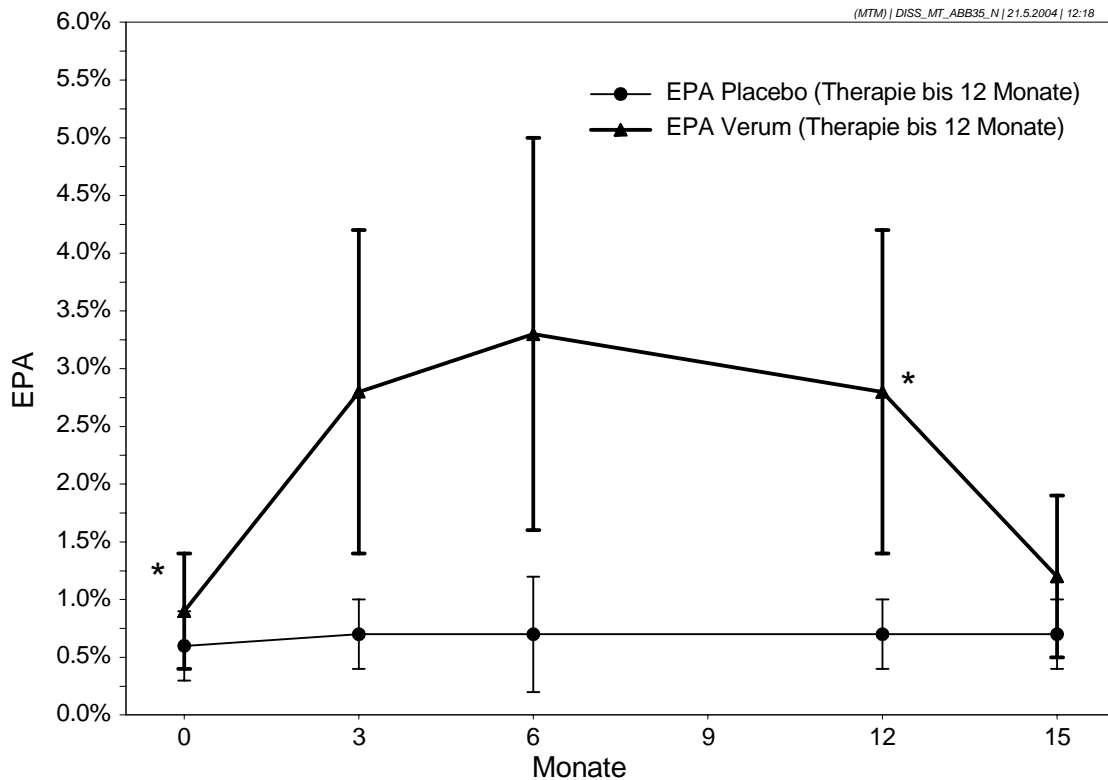
#### 3.5.1 EPA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden

Der EPA-Gehalt ist bei der Ausgangsuntersuchung vor Therapiebeginn in beiden Gruppen nahezu gleich, Placebo ( $0,6 \pm 0,3\%$ ) und Verum ( $0,9 \pm 0,5$ ) (s. Abb.3.5). Die Minimum-, (Placebo=0,2%; Verum=0,4%) und Maximumwerte (Placebo=1,3%; Verum=2,9%) unterscheiden sich jedoch wie in Tab.3.41 ersichtlich

Im Studienverlauf unter Einnahme der Studiennahrung zeigte sich in der Placebogruppe eine geringfügige Zunahme des EPA-Gehaltes in den Plasmaphospholipiden von  $0,6 \pm 0,3\%$  auf  $0,7 \pm 0,3\%$ . In der Verumgruppe unter Einnahme des Fischöls kam es zu einer nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test statistisch signifikanten Zunahme des EPA-Gehaltes von  $0,9 \pm 0,5\%$  auf  $2,8 \pm 1,4\%$ . Nach weiteren 3 Monaten ohne Fischöleinnahme, also am

Untersuchungstermin nach 15 Monaten sank der EPA-Gehalt nahezu auf seinen Ausgangswert zurück ( $1,2 \pm 0,7\%$ ) (s. Abb.3.5).

**Abbildung 3.5:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für EPA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe



\* =  $p < 0,001$  (Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie - 12 Monate Therapie)

**Tabelle 3.41:** Median (Min.-Max.) für EPA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe

EPA(%)		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	0,7 (0,2- 1,3)	0,7 (0,4-2,9)
3 Mon	0,7 (0,1-1,3)	3,0 (0,8-6,1)
6 Mon	0,6 (0,1-2,5)	3,5 (0,7-6,9)
12 Mon	0,6 (0,2-1,1)	2,7 (0,7-4,9)
15 Mon	0,7 (0,1-1,2)	1,1 (0,3-3,0)

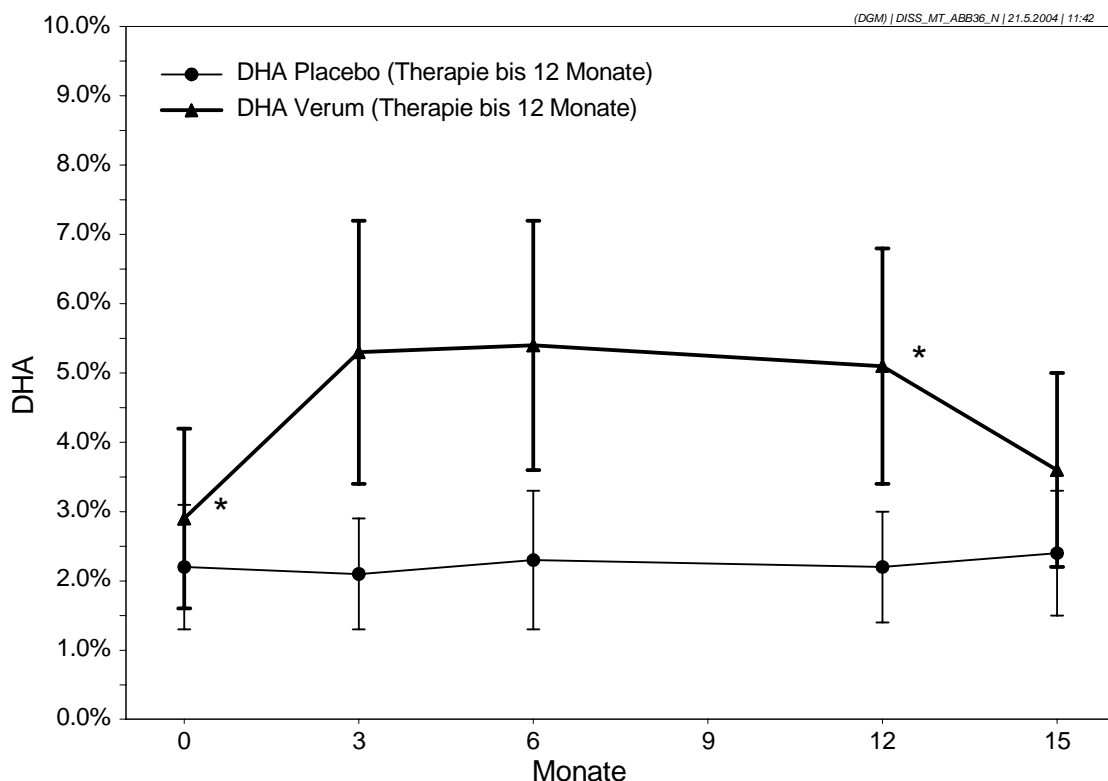
### 3.5.2 DHA- Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden

Auch der DHA-Gehalt der Plasmaphospholipide ist in beiden Gruppen Placebo( 22±0,9%) und Verum (2,9±1,3%) vor Therapiebeginn vergleichbar. Die Minimum,- (Placebo=0,3%; Verum=1,1%) und Maximumwerte (Placebo=3,6%; Verum=7,3%) unterscheiden sich wieder deutlich wie beim EPA-Gehalt (s. Abb.3.6 u. Tab.3.42)

**Tabelle 3.42:** Median (Min.-Max.) für DHA- Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe

DHA(%)		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	2,4 (0,3-3,6)	2,6 (1,1-7,3)
3 Mon	2,4 (0,1-3,4)	5,6 (2-8,7)
6 Mon	2,3 (0,4-5,3)	5,8 (2,5-9,0)
12 Mon	2,3 (0,5-3,5)	5,4 (1,6-8,1)
15 Mon	2,7 (0,2-4,0)	3,6 (0,9-6,2)

**Abbildung 3.6:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für DHA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe



\* = p < 0,001 (Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie - 12 Monate Therapie)

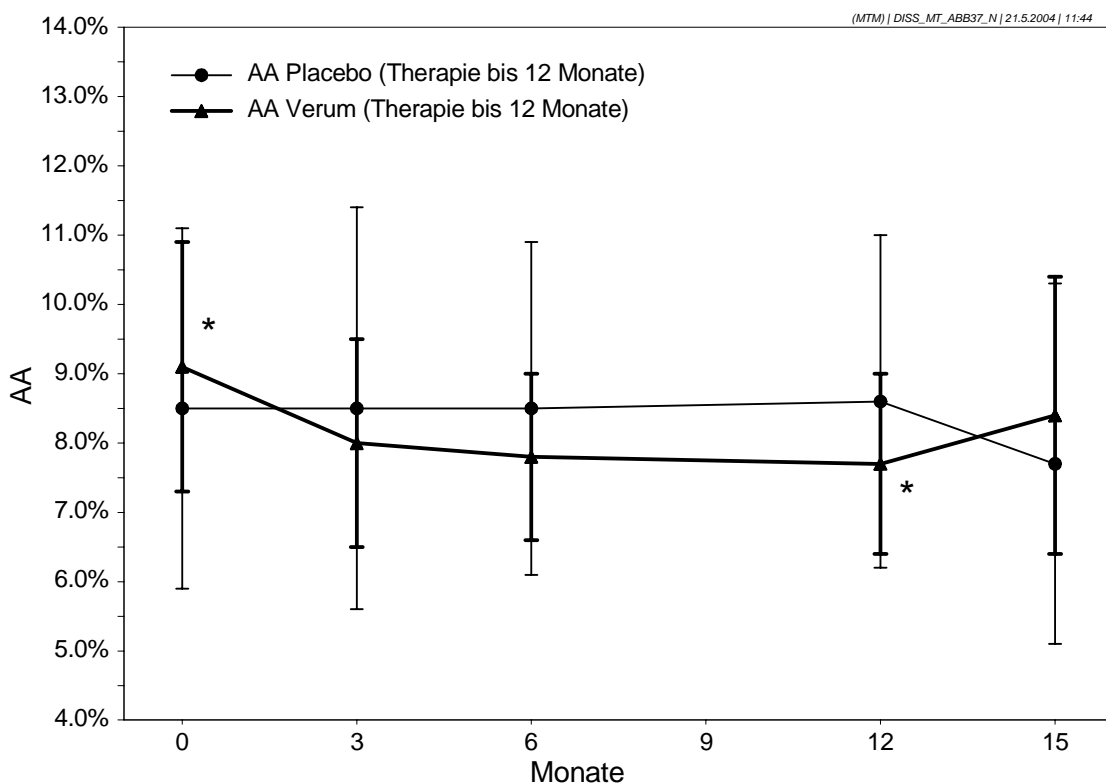
In der Placebogruppe bleibt der DHA-Gehalt nach 12 Monaten nahezu konstant (2,2±0,9%). In der Verumgruppe unter 12-monatiger Einnahme des Fischölpräparates kommt es zu einem nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test statistisch signifikanten Anstieg des DHA-Gehaltes in

den Plasmaphospholipiden von  $2,9 \pm 1,3\%$  auf  $5,1 \pm 1,4\%$ . Auch der DHA-Gehalt sinkt nach weiteren 3 Monaten ohne Fischöleinnahme, also am Untersuchungstermin nach 15 Monaten nahezu auf seinen Ausgangswert zurück ( $3,6 \pm 1,4$ ) (s. Abb.3.6).

### 3.5.3 AA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden

Wie in Abb.3.7 erkennbar, sind auch der Gehalt der AA in Plasmaphospholipiden in beiden Gruppen ähnlich, Placebo ( $8,5 \pm 2,6\%$ ) und Verum ( $9,1 \pm 1,8\%$ ). Auch die Minimum-, (Placebo= $2,4\%$ ; Verum= $5,1\%$ ) und Maximumwerte (Placebo= $12,1\%$ ; Verum= $12,4\%$ ) unterscheiden sich kaum (s. Tab.3.43).

**Abbildung 3.7:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für AA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe



\* =  $p < 0,001$  (Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie - 12 Monate Therapie)

In der Placebogruppe unter Einnahme von AA-reichem Maiskeimöl kommt es nach 12 Monaten zu einer geringfügigen Erhöhung des AA-Gehaltes von  $8,5 \pm 2,6\%$  auf  $8,6 \pm 2,4\%$  in den Plasmaphospholipiden. In der Verumgruppe hingegen unter Einnahme des Fischöls sinkt der Gehalt an AA nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test statistisch signifikant von  $9,1 \pm 1,8\%$

auf  $7,7 \pm 1,3\%$  ab (s. auch Abb.3.7). Nach 3 Monaten ohne Fischöl kommt es wieder zu einer langsamen Erhöhung des AA-Gehaltes der Plasmaphospholipide in der Verumgruppe.

**Tabelle 3.43:** Median (Min.-Max.) für AA-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe

AA(%)		
Median (Min.-Max)	Placebo	Verum
0 Mon	8,7 (2,4-12,1)	9,1 (5,1-12,4)
3 Mon	9,4 (1,6-11,9)	7,8 (5,8-11,6)
6 Mon	9,0 (1,8-11,8)	7,6 (5,6-10,2)
12 Mon	9,4 (3,2-11,3)	7,9 (3,8-10,0)
15 Mon	9,2 (2,6-13,1)	8,6 ( 4,0-11,8)

### 3.5.4 Gesamt Omega-3 / Gesamt Omega-6 Fettsäure-Gehalt (%)

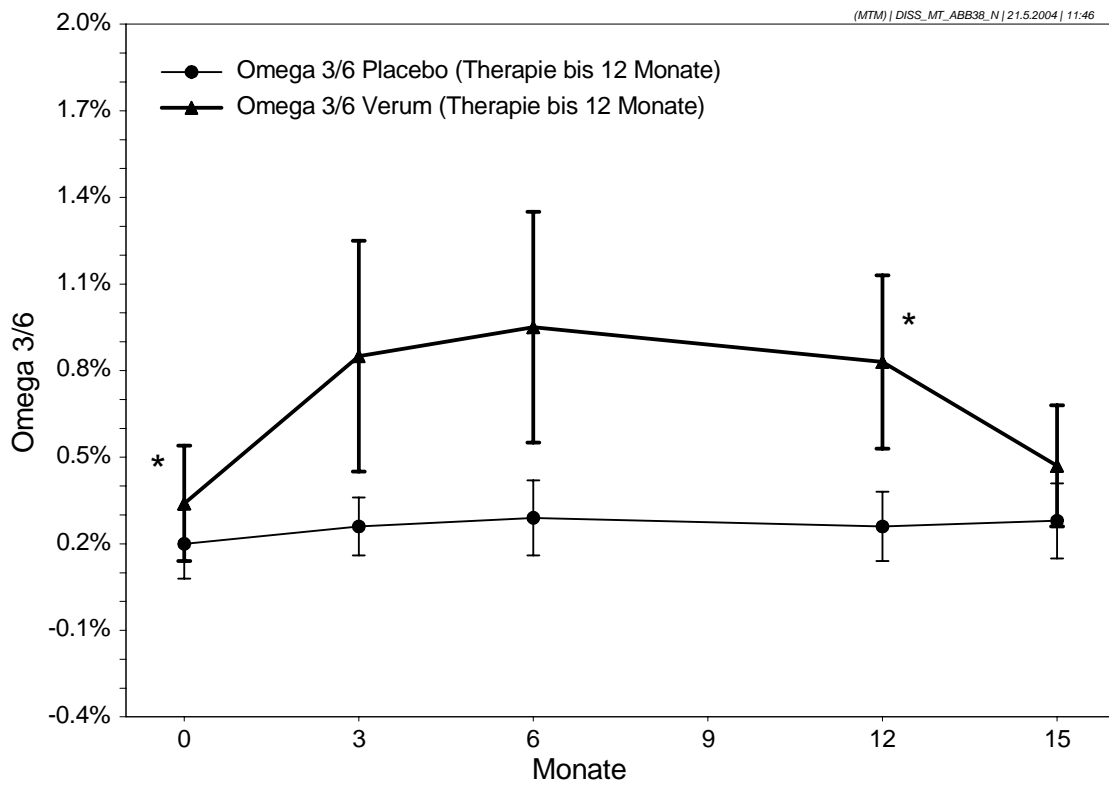
Die Relation Gesamt Omega-3 zu Gesamt Omega-6-Fettsäuren in Plasmaphospholipiden differiert vor Therapiebeginn in beiden Gruppen Placebo ( $0,20 \pm 0,12$ ) und Verum ( $0,34 \pm 0,20$ ) geringfügig (s. Abb.3.8). Jedoch die Minimum,- (Placebo=0,08; Verum=0,14) und die Maximumwerte (Placebo=0,39; Verum=1,2) unterscheiden sich deutlich (s. Tab.3.44).

**Tabelle 3.44:** Median (Min.-Max.) für Gesamt Omega-3 / Gesamt Omega-6 Fettsäure-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe

omega-3-FS/omega-6-FS		
Median (Min.-Max.)	Placebo	Verum
0 Mon	0,3 (0,08-0,39)	0,3 (0,14-1,2)
3 Mon	0,26 (0,25-2,1)	0,87 (0,25-2,1)
6 Mon	0,26 (0,09-0,7)	1,0 (0,27-2,0)
12 Mon	0,25 (0,08-0,39)	0,92 (0,27-1,5)
15 Mon	0,29 (0,04-0,44)	0,39 (0,13-1,0)

Im Verlauf der Studie unter 12-monatiger Einnahme der Studiennahrung verändert sich der Quotient in der Verumgruppe nach dem Wilcoxon Signed Ranks Test statistisch signifikant zugunsten der Omega-3-Fettsäuren ( $0,34 \pm 0,20$  zu  $0,83 \pm 0,30$ ). Nach Beendigung der Kapsleinnahme 3 Monate später sinkt der Quotient nahezu auf seinen Ausgangswert zurück ( $0,47 \pm 0,21$  nach 15 Monaten). In der Placebogruppe zeigt sich eine geringfügige Steigerung des Quotienten von  $0,20 \pm 0,12$  auf  $0,26 \pm 0,12$  ohne statistische Relevanz (s. Abb.3.8)

**Abbildung 3.8:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für Gesamt Omega-3 / Gesamt Omega-6 Fettsäure-Gehalt (%) in Plasmaphospholipiden der Verum- und Placebogruppe





### 3.6 Urin-Analyse

Die Untersuchung der LTE<sub>4</sub>-Konzentration im Urin erfolgt an der Universitätsklinik Heidelberg vor Therapiebeginn, nach 3, 6 und 12 Monaten. Hierzu mussten die tiefgefrorenen Urinproben von den jeweiligen Ambulanzen weitergeleitet werden. Wie in Tab.3.45 ersichtlich, sind in beiden Gruppen bei allen Untersuchungsterminen 40-50% fehlende Daten zu vermerken, so dass nur jeweils kleine Gruppen in die statistische Auswertung einfließen, wobei die Verumgruppe um 4 Patienten größer ist.

**Tabelle 3. 45 :** Fallzahlen für LTE<sub>4</sub>-Konzentration im Urin der Verum- und Placebogruppe

LTE <sub>4</sub>	Gruppe	gesamt		fehlend		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
0 Mon	Placebo	14	42,2	20	58,8	34	100
	Verum	18	51,4	17	48,6	35	100
3 Mon	Placebo	14	48,3	15	51,7	29	100
	Verum	18	54,6	15	45,4	33	100
6 Mon	Placebo	14	50	14	50	28	100
	Verum	18	56,3	14	43,7	32	100
12 Mon	Placebo	14	51,9	13	48,1	27	100
	Verum	17	60,7	11	39,3	28	100

Die Ausgangsmittelwerte der LTE<sub>4</sub> Konzentration im Urin sind in beiden Gruppen Placebo (144,2±55,4) und Verum (144,7±52,3) fast identisch (s. Tab.3.46). Auch die Minimum,- und Maximumwerte wie in Tab.3.47 ersichtlich bilden eine vergleichbare Basis.

**Tabelle 3.46:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für die LTE<sub>4</sub>-Konzentration (nmol/mol Kreatinin) im Urin der Verum- und Placebogruppe

LTE <sub>4</sub> (nmol/mol Kreatinin)		
MW +SD	Placebo	Verum
0 Mon	144,2 ± 55,4	144,7 ± 52,3
3 Mon	129,1 ± 57,8	141,3 ± 52,3
6 Mon	134,4 ± 53	137,3 ± 47,2
12 Mon	138,8 ± 59,5	150,2 ± 46,7

Im Verlauf der 12-monatigen Studiendauer mit Einnahme der Studiennahrung kommt es in der Placebogruppe zu einer Abnahme der LTE<sub>4</sub>-Konzentration von 144,2±55,4 zu 138,8±59,5. In der Verumgruppe hingegen zeigt sich ein Anstieg der LTE<sub>4</sub>-Konzentration von 144,7±52,3 auf 150,2±46,7. In beiden Gruppen jedoch ohne statistische Signifikanz.

**Tabelle 3.47:** Median (Min.-Max.) für die LTE<sub>4</sub>-Konzentration (nmol/mol Kreatinin) im Urin der Verum- und Placebogruppe

<b>LTE<sub>4</sub> (nmol/mol Kreatinin)</b>		
<b>Median (Min.-Max)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Verum</b>
0 Mon	118 (86-254)	126,5 (78-236)
3 Mon	115,5 (69-254)	132 (74-261)
6 Mon	116,5 (74-222)	136 (76-276)
12 Mon	120 (81-269)	139 (79-257)

### 3.7 Zusammengefasste Ergebnisse der Studie

Insgesamt haben 69 CF-Patienten, rekrutiert von 10 CF-Ambulanzen, an der Studie teilgenommen. Unter Bezugnahme des Randomisierungsplanes wurden doppelblind 34 Patienten der Placebogruppe (Maiskeimöl) und 35 Patienten der Wirkstoffgruppe (Fischöl) zugeordnet. Insgesamt haben 16 Patienten, 7 Patienten der Placebogruppe und 9 Patienten der Verumgruppe im Verlauf der 15 Monate Studiendauer die Teilnahme an der Studie beendet. Gründe zum Studienabbruch waren vorwiegend gastrointestinale Beschwerden und mangelnde Compliance aufgrund der teilweise hohen Kapseldosis. Unter den 34 Patienten aus der Placebogruppe waren 17 weibliche und 17 männliche Patienten im Alter zwischen 7 und 29,1 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei den weiblichen Probanden 13,9 und bei den männlichen Teilnehmern 15,6 Jahre betrug. In der Verumgruppe von insgesamt 35 Studienteilnehmern waren 15 weibliche und 20 männliche Probanden im Alter von 7,3 bis 34 Jahren mit einem Durchschnittsalter bei den weiblichen Patienten von 14 Jahren und bei den männlichen Patienten von 13,4 Jahren. Somit hat die Verumgruppe einen nicht signifikanten höheren männlichen Anteil an Probanden als die Kontrollgruppe, in der die Geschlechterverteilung ausgeglichen ist. Außerdem sind die männlichen Studienteilnehmer in der Verumgruppe im Durchschnitt um 2 Jahre jünger als die männlichen Teilnehmer der Kontrollgruppe. Die Altersstruktur der weiblichen Probanden ist in beiden Gruppen annähernd gleich. Der Kraemer Score war in beiden Gruppen 9-20 (mean Placebo 15,7; mean verum 16,5). Pankreasenzymsubstituiert wurden in der Placebogruppe alle Patienten. In der Verumgruppe gab es 3 pankreassuffiziente Probanden, die keiner Enzymsubstitution bedurften. Die Enzymdosis wurde entsprechend der erhöhten Fettsäurezufuhr von den betreuenden Ambulanzärzten angeglichen. Die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* war in beiden Gruppen, Verum- und Placebogruppe nahezu gleich. In der Placebogruppe waren 22 Patienten (64,7%) und in der Verumgruppe waren 25 Patienten (71,4%) *Pseudomonas aeruginosa* positiv. *Pseudomonas cepacia* trat bei keinem Patienten auf. Beide Ölpräparate, das Lachsöl sowie das Maiskeimöl, wurden von den Probanden ohne Nebenwirkungen gut vertragen. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Völlegefühl und fischiges Aufstoßen wurde lediglich bei einer Patientin vermerkt, die aus diesem Grund die Studie nach 6 Monaten beendete. Klinisch relevante Blutungen sind nicht aufgetreten. Im Verlauf der Studie traten keine statistisch signifikanten Veränderungen bezüglich Blutbild, Gerinnungsstatus und Leberwerte auf.

Unter der täglichen Einnahme von Omega-3-FS reichem Fischöl (36mg/kg&Tag) zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhter Anteil von EPA und DHA in den Plasmaphospholipiden

(s.Tab.3.48). EPA stieg im Mittelwert von 0,9% auf 2,8%, DHA stieg von 2,9% auf 5,1%. Gesamt Omega-3 / Gesamt Omega-6 Fettsäure-Gehalt stieg von 0,34% auf 0,83%. Der Anteil der AA sank unter Fischöl im Mittelwert statistisch signifikant von 9,1% auf 7,7%. Nach weiteren 3 Monaten ohne Fischölaufuhr, also nach 15 Monaten Studiendauer entwickelte sich der Anteil der Omega-3 Fettsäuren auf den Ausgangswert zurück. Unter Maiskeimöl blieben die Anteile der Fettsäuren in den Plasmaphospholipiden konstant.

	Placebo			Verum		
	0 Monate	12 Monate	Signifikanz	0 Monate	12 Monate	Signifikanz
<b>Lungenfunktion</b>						
primär Fev1 (%)	80 ± 26	73 ± 22	p = 0,046	77 ± 22	80 ± 17	NS
FVC (%)	89 ± 21	88 ± 19	NS	79 ± 17	85 ± 15	p=0,041
FeV50 (%)	59 ± 32	49 ± 29	p = 0,035	66 ± 34	63 ± 29	NS
FeV25 (%)	43 ± 31	36 ± 31	p = 0,045	56 ± 33	47 ± 31	NS
<b>Klinische Daten</b>						
LSG (%)	98 ± 13	98 ± 14	NS	96 ± 9	95 ± 9	NS
Gewicht	43,4±16,3	45,9±14,7	NS	35,9±13,9	38,3±13,1	NS
Länge	152,7±19	156,4±15,4	NS	144±17,1	148,1±15,6	NS
Kraemer Index	15,7 ± 2,7	15,7 ± 2,6	NS	16,5 ± 3,1	16,3 ± 2,6	NS
<b>Infektstatus</b>						
Fieber (Tage)	0,9 ± 2,2	0,4 ± 1,1	NS	0,9 ± 1,9	0,1 ± 0,6	NS
Sputum (Kategorie 1-5)	1,8 ± 1	2,1 ± 1,2	NS	1,7 ± 1,1	1,9 ± 0,9	NS
iv-Antibiose (Tage)	3,8 ± 6,6	2,2 ± 5,2	NS	3,9 ± 7,4	1,5 ± 4,4	NS
CRP (mg/l)	3,9 ± 7,5	6,1 ± 9,3	NS	1,3 ± 3,2	2,6 ± 4,7	NS
IgG (g/l)	13,2 ± 4,8	14 ± 4,7	NS	14 ± 6,2	13,1 ± 5	NS
<b>Fettsäuren</b>						
Eicosapentaensäure (%)	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3	NS	0,9 ± 0,5	2,8 ± 1,4	p < 0,001
Docosahexaensäure (%)	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,8	NS	2,9 ± 1,3	5,1 ± 1,7	p < 0,001
Arachidonsäure (%)	8,5 ± 2,6	8,6 ± 2,4	NS	9,1 ± 1,8	7,7 ± 1,3	p < 0,001
n-3-FS/n-6-FS (%)	0,2 ± 0,12	0,26 ± 0,12	NS	0,34 ± 0,20	0,83 ± 0,30	p < 0,001
<b>Urin-Analyse</b>						
LTE4(nmol/mol Kreatinin)	144,2 ± 55,4	138,8 ± 59,5	NS	144,7 ± 52,3	150,2 ± 46,7	NS

**Tabelle 3.48:** Zusammenfassung der statistischen Auswertung der Zielgrößen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> = Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung

**Signifikanz** = Wilcoxon Signed Ranks Test: Vergleich vor Therapie mit 12 Monate Therapie, p<0,05

NS = Nicht signifikant, p > 0,05

Die primäre Zielgröße FeV<sub>1</sub> sank in der Placebogruppe statistisch signifikant von im Mittelwert 80% auf 73%. In der Verumgruppe hingegen zeigte sich für FeV<sub>1</sub> tendenziell, jedoch ohne statistische Signifikanz, eine Erhöhung von 77% auf 80%. Eine statistisch signifikante Besserung zeigte die forcierte Vitalkapazität (FVC) unter Fischöl von 79% im Mittelwert auf 85%. Unter Maiskeimöl sank das FVC von 89% auf 88%. Die mittleren expiratorischen Spitzenflüsse 50 und 25% expirierter Vitalkapazität (FeV<sub>50-25</sub>) sanken in

beiden Gruppen Placebo und Verum im Laufe der Therapie, wobei in der Placebogruppe  $FeV_{50}$  und  $FeV_{25}$  statistisch signifikant abfielen. Statistisch signifikante Korrelationen zwischen Lungenfunktionswerten und Fettsäurestatus gab es nicht. Die klinischen Parameter Gewicht, Länge und Kraemer Index sowie die Entzündungsparameter Fieber, Sputum, iv-Antibiose, CRP, IgG und  $LTE_4$  zeigten in beiden Gruppen Placebo/Verum keine signifikanten Veränderungen.

## 4 Diskussion

Ein neuer Therapieansatz in der antiinflammatorischen Therapie sind die Omega-3-Fettsäuren, die unter anderem bei Erkrankungen mit chronischen Entzündungsvorgängen wie die Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, M. Crohn sowie Colitis ulcerosa bei langfristiger Einnahme zu einer erfolgreichen Therapie geworden sind. Dies ist durch ausführliche Studien belegt /singer00/. Bei CF führen ebenfalls chronische Entzündungsprozesse zu einer progredienten Destruktion des Lungengewebes, wobei wie in Kap.1.2 und Kap.1.3 beschrieben, die 5-LOP eine wichtige Rolle spielen. Die Studien von Saak et al. 1990 und die in vitro Studien von Dürr et al. 1993 und Keicher et al. 1995 (s. Kap.1.2) eröffneten die Hypothese, dass auch bei CF eine Therapie mit Omega-3-Fettsäure reichem Fischöl zu einer Reduzierung der für CF typischen Entzündungsabläufe führt. Weiterhin zeigten die Studien von Gibson et al. 1986 und Lawrence et al. 1993 (s.Kap.1.2) vielversprechende Ergebnisse, wo durch Fischölzugabe eine deutliche Besserung der pulmonalen und klinischen Situation der CF-Patienten zu erwarten sei.

Katz et al. berichteten hingegen 1996 von Ergebnissen einer über 4 Wochen durchgeführten intravenösen Applikation einer 10%igen Fischölemulsion mit einer Dosis von 150 mg Triglyceridanteil/kg Körpergewicht und Tag über 6 Stunden bei einer kleinen Gruppe von 6 CF-Patienten. Der Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in den Plasmaphospholipiden stieg während der 4- monatigen Therapie signifikant an, während in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Fettsäurezusammensetzung zu verzeichnen waren. In der Lungenfunktion war, wie zunächst vorläufig veröffentlicht /mann92/, keine signifikante Veränderung aufzuweisen /katz96/. Auch hier führte die Fischölgabe zu einer signifikanten Erhöhung des Omega-3-Fettsäure Gehaltes in den Plasmaphospholipiden, aber ohne Korrelation zu einer verbesserten Lungenfunktion.

In einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie von Kurlandsky et al. 1994 erhielten 14 CF-Patienten (Alter: 6-10 Jahre) über 6 Wochen Fischöl mit hohem Anteil an Omega-3-Fettsäuren (100-131 mg/kg/d) bzw. Sonnenblumenöl mit hohem Anteil an Omega-6-Fettsäuren (102-132 mg/kg/d) und nach einer washout-Periode von 6 Wochen jeweils über 6 Wochen das andere Ölkonzentrat. Eine Gaschromatographie-Analyse zeigte, dass beide Omega-3-Fettsäuren, EPA sowie DHA vermehrt in Plasmaphospholipiden von Thrombozyten nachgewiesen wurden. Statistisch signifikant war die Reduzierung des Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) Spiegels im Serum unter Einnahme von Omega-3-Fettsäuren. Die Studie zeigte jedoch keine

statistisch signifikanten klinischen Unterschiede bezüglich der Einnahme von Omega-3-Fettsäuren bzw. Omega-6-Fettsäuren im Shwachman-Brasfield-Index, Schweißtest, Gewichtsverhalten oder des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens sowie der forcierten expiratorischen Flowraten und Vitalkapazität ( $FeV_1$ ,  $FeV_{25-75}$  und FVC). Auch in dieser Studie kam es zu einer deutlichen Erhöhung des Omega-3-Fettsäure Gehaltes in den Membranphospholipiden von untersuchten Thrombozyten, aber auch ohne statistisch signifikante Besserung der Lungenfunktion sowie weiterer klinischer Parameter. In dieser Studie bedeutend ist, dass der  $LTB_4$ -Spiegel im Serum gemessen wurde und eine statistisch signifikante Reduzierung unter Fischöltherapie zeigte. Es stellt sich jedoch die Frage, ob eine washout Periode von 4 Wochen ausreichend ist. Laut der langjährigen Erfahrung von Singer et al. sollte eine washout Periode bei crossover Studien 6 Monate betragen /singer00/. Auch Lawrence et al. berichteten, dass eine washout Periode von 12 Wochen nicht ausreichend ist (s. Kap.1.1). Thies et al. absolvierten 1997 eine Studie mit EPA Substitution bei 5 CF-Patienten über 12 Monate. Gemessen wurde die Anzahl der stationären Aufenthalte im Vergleich zu den vorhergehenden 2 Jahren. Obwohl sich keine statistisch signifikanten Veränderungen ergaben, ließ sich doch der Trend erkennen, dass unter der Therapie mit EPA langfristig ein Benefit für CF-Patienten zu erreichen ist /thies97/. Die Anzahl der Studienteilnehmer in dieser Studie ist allerdings sehr gering.

De Vizia et al. führten eine longitudinale Studie mit Fischöl über 8 Monate durch /vizia03/. 30 CF-Patienten erhielten über 8 Monate Fischölkapseln mit mittlerer täglicher Einnahme von 1,28g EPA und 0,93g DHA. Statistisch ausgewertet wurden die Zielgrößen vor Therapie, nach 4 Monaten und nach 8 Monaten Fischölsubstitution. Die Zielgrößen waren Größe, Gewicht, Serumcholesterin, Triglyceride, IgA, IgM, IgG, alpha-1 Antitrypsin,  $FeV_1$  und das Fettsäuremuster der Membranphospholipide von Erythrozyten.

Zusätzlich wurde im Vergleich bei einer Gruppe von 20 gesunden Probanden ohne Fischölsubstitution ebenfalls das Fettsäuremuster der Membranphospholipide von Erythrozyten untersucht und mit der Basisuntersuchung von den CF-Patienten verglichen.

Vor Studienbeginn war die EPA-Konzentration bei CF-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt, DHA und andere Fettsäuren waren in beiden Gruppen gleich. Unter Fischölsupplementation kam es zu einem signifikanten Anstieg von EPA- und DHA-Konzentration in den Membranphospholipiden von Erythrozyten und einem signifikanten Abfall der AA-Konzentration, welches in allen bisher durchgeführten Studien sowie auch in unserer Studie nachweisbar ist. Interessant in dieser Studie war ein statistisch signifikanter Abfall der IgG- und der alpha-1 Antitrypsin-Konzentration im Serum. Auch die Anzahl der

Tage einer iv-Antibiose während der Studiendauer unter Fischöl über 8 Monate verglichen mit den vorhergehenden 8 Monaten ging deutlich zurück (392 versus 721 Tage). Weiterhin beschreibt De Vizia in seiner Veröffentlichung eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> von 61%±19% auf 57%±19% p<0,05, welches nicht verständlich ist, da ein FEV<sub>1</sub> von 61 % besser ist als ein FEV<sub>1</sub> von 57%. Insgesamt ist die Studie von De Vizia et al. die erste beschriebene Studie mit Fischöl bei CF über einen längeren Zeitraum mit angemessener Anzahl an Studienteilnehmern. Ergänzend hierzu zeigt sich unsere Studie, angelegt als eine multizentrische prospektive placebokontrollierte Doppelblindstudie, an der 10 deutsche Ambulanzen teilgenommen haben (s. Kap.2.1).

#### **4.1 Patientenkollektiv**

In dieser Studie mit Fischöl wurden erstmals ein größeres Patientenkollektiv mit 35 Patienten in der Verumgruppe und 34 Patienten in der Placebogruppe über einen Studienverlauf von 15 Monaten beobachtet, mit Einnahme der Studiennahrung über 12 Monate. Beide Gruppen boten in Anzahl, Altersverteilung, Medikation und Pseudomonas-Besiedelung eine vergleichbare Ausgangsbasis. Insgesamt gab es im Verlauf der Studie von den 69 Patienten 16 Abbrecher, davon 7 Patienten aus der Placebogruppe und 9 Probanden aus der Verumgruppe. Es gibt keine unterschiedlichen Gründe zum Studienabbruch zwischen Verum- und Placebogruppe. In beiden Gruppen traten bei 4 Patienten in der Verumgruppe und 3 Patienten aus der Kontrollgruppe Übelkeit, Bauchschmerzen und erhöhte Stuhlfrequenz verbunden mit Gewichtsverlust auf, so dass die Teilnahme an der Studie abgebrochen werden musste. Auch der Versuch, bei einer Patientin aus der Placebogruppe die Pankreasenzymdosis zu erhöhen, brachte keinen Erfolg. Bei einer Dauertherapie mit Fischöl bei CF-Patienten muss diese Wirkung einkalkuliert werden und die Fischöldosierung individuell auch im Hinblick auf die Enzymsubstitution angepasst werden. Ebenfalls muss das Körpergewicht berücksichtigt werden. Drei Patienten mit hohem Körpergewicht (70kg) haben die Studie schon nach 3 Wochen abgebrochen, weil die Kapseldosierung einfach zu hoch war (19-21Kps/d). Hier muss bei einer Dauertherapie niedriger dosiert werden bzw. die Omega-3-Fettsäuren in anderer Form zugeführt werden, z.B. in Form von regelmäßigen Fischmahlzeiten. Völlegefühl und fischiges Aufstoßen wurde nur bei einer Patientin dokumentiert. Vom Großteil der Patienten wurden aber beide Ölpräparate ohne Nebenwirkungen gut vertragen. Allergische Reaktionen sowie klinisch relevante Blutungen sind nicht aufgetreten. Die Verlängerung der Blutungszeit liegt nach Sanders et al. /sander87/



in der Größenordnung von 1-2 Minuten. Auch in der Literatur sind bisher keine klinisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Fischöl beschrieben worden. Zum Beispiel wurde bei Aorto-coronaren-Bypassoperationen unter Fischöleinnahme keine vermehrte Blutungsneigung beobachtet /singer90/.

Zusammenfassend zeigte sich für beide Gruppen ein homogenes Patientenkollektiv und nach Rücksprache mit einzelnen Ambulanzärzten war die Motivation bei den meisten Studienteilnehmern gut, und laut Eltern und Probanden habe sich das subjektive Wohlbefinden vieler Patienten im Laufe der Studie verbessert.

## **4.2 Lungenfunktion**

Für diese Studie wurde, wie in Kap.2.3.1 beschrieben, für die Lungenfunktionsprüfung die Spirometrie mit der Darstellungsform einer Flussvolumenkurve eingesetzt. Als Zielgrößen wurden daraus die Parameter  $FeV_1$ , FVC und  $FeV_{25-50}$  ausgewählt. Angegeben wurden relative Werte, d. h. nach Eingabe von Körpergröße, Alter und Geschlecht bestimmt der Rechner individuelle Sollwerte und rechnet die gemessenen Werte prozentual um (% vom Sollwert). Alle vier Lungenfunktionsparameter messen den Atemwiderstand und spiegeln somit den Grad der Bronchialobstruktion wieder. Bei der Spirometrie ist es wichtig, dass der Patient sich nicht nur maximal anstrengt, sondern wirklich bis zum Residualvolumen ausatmet /nolte95/, d. h. dass die Spirometrie abhängig ist von der Mitarbeit des einzelnen Patienten. Dies belastet die Analyse der Fluss-Volumen-Kurven.

Ein weiterer Aspekt bei der Bewertung der Lungenfunktion ist der multizentrische Charakter der Studie. Im Hinblick auf 10 beteiligte CF-Ambulanzen sind sicherlich Lungenfunktionsgeräte von unterschiedlichen Herstellern eingesetzt worden, die im einzelnen nicht hinterfragt wurden. In Tabelle 4.1 sind die Mittelwerte und Standardabweichung der  $FeV_1$  aufgelistet nach Zugehörigkeit der CF-Ambulanzen. Hier sind keine gravierenden Unterschiede zu erkennen. Die Dokumentation der Lungenfunktionsparameter war bei allen vier Parametern nicht ganz vollständig, möglicherweise aufgrund mangelnder Compliance der Patienten während der Spirometrie oder durch fehlerhaftes Ausfüllen der Studienuntersuchungsbögen. Diese sind aber für die statistische Auswertung als gering anzusehen.

Insgesamt zeigt sich unter 12 Monate Fischöltherapie in der Verumgruppe eine günstigere Entwicklung der Lungenfunktionsparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe.  $FeV_1$  steigt in der Verumgruppe von 77% auf 80%, wohingegen es in der Placebogruppe zu einem

statistisch signifikanten Abfall von 80% auf 73% kommt. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) steigt in der Verumgruppe statistisch signifikant von 79% auf 85% an, in der Kontrollgruppe zeigt sich dagegen ein Abfall von 89% auf 88%. Diese Tendenz spiegelt sich auch in Tab.4.1 wieder.

Für eine Wirkung der Verumtherapie spricht auch der statistisch signifikante Abfall in der Placebogruppe bei den kleinen Flusswerten (50 und 25% der VC)), die nach Zapletal sowohl die sensibelsten Parameter zur Früherkennung einer peripher obstruktiven Erkrankung sind, als auch seiner Meinung nach am besten den Verlauf dieser Erkrankung widerspiegeln /zap81/. In der Verumgruppe kommt es bei FeV<sub>25-50</sub> auch zu einem Abfall der Werte, jedoch geringer und nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 4.1:** Mittelwerte und Standardabweichung von FeV<sub>1</sub> aufgeschlüsselt nach CF-Ambulanzen

MW ± SD	FeV1										
Ambulanzen	Gruppe	n	O Mon	n	3 Mon	n	6 Mon	n	12 Mon	n	15 Mon
Tübingen	Placebo	5	66 ± 46	4	70 ± 40	4	71 ± 39	4	68 ± 44	3	62 ± 50
	Verum	6	79 ± 28	6	78 ± 25	4	74 ± 30	3	88 ± 8	3	91 ± 19
Dresden	Placebo	4	95 ± 12	4	97 ± 19	3	96 ± 12	3	91 ± 14	3	89 ± 19
	Verum	2	70 ± 8	2	78 ± 14	2	77 ± 16	2	78 ± 10	2	75 ± 11
KiPo München	Placebo	11	76 ± 23	10	72 ± 21	10	73 ± 18	9	72 ± 14	9	75 ± 22
	Verum	10	76 ± 24	10	78 ± 24	10	69 ± 24	9	79 ± 15	9	76 ± 17
Freiburg	Placebo	2	104 ± 7	0	/	0	/	0	/	0	/
	Verum	1	41	0	/	0	/	0	/	0	/
Bonn	Placebo	3	77 ± 19	2	80 ± 2	2	67 ± 36	3	70 ± 15	3	72 ± 18
	Verum	5	70 ± 24	4	72 ± 26	5	67 ± 25	5	68 ± 22	5	69 ± 21
Heidelberg	Placebo	1	105	1	71	1	87	1	61	1	61
	Verum	1	104	1	86	1	87	1	81	1	86
TU München	Placebo	2	86 ± 14	2	72 ± 18	2	72 ± 23	2	70 ± 1	2	89 ± 36
	Verum	2	78 ± 16	1	96	1	90	1	100	1	118
Leipzig	Placebo	4	81 ± 28	2	76 ± 37	3	85 ± 33	3	93 ± 25	3	91 ± 22
	Verum	3	91 ± 15	2	101 ± 12	3	90 ± 23	3	94 ± 15	2	97 ± 1
Halle	Placebo	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/
	Verum	5	82 ± 21	5	65 ± 28	5	84 ± 32	4	75 ± 22	4	85 ± 17
Ulm	Placebo	2	71 ± 16	2	82 ± 13	1	51	1	49	0	/
	Verum	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/

Alle diese Messergebnisse lassen es möglich erscheinen, dass die Omega-3-Fettsäuren eine antiinflammatorische Wirkung im Bronchialsystem haben und somit langfristig zu einer Besserung der Lungenfunktion führen. Dies bestätigt auch die Studie von Lawrence et al. 1993. Positive Korrelationen der Lungenfunktion zum erhöhten Einbau der Omega-3-Fettsäuren in die Membranplasmaphospholipide unter Fischöltherapie, wie bei Gibson et al. 1986 beschrieben, konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

### **4.3 Klinische Daten**

Die klinischen Daten beinhalten Größe- und Gewichtsverhalten sowie den Kraemer Index. Diese sind im gesamten Studienverlauf nahezu vollständig dokumentiert, so dass eine statistische Auswertung vollständig durchgeführt werden kann.

Insgesamt sind die Patienten in der Placebogruppe im Mittel deutlich größer (Placebo=152,7cm; Verum=144,4cm) und somit natürlich auch im Mittel schwerer (Placebo=43,4kg, Verum=35,9kg) als die Verumgruppe. Dieser Unterschied spielt für die statistische Auswertung keine große Rolle, da für uns die Größen- und Gewichtsentwicklung im Verlauf der Studie unter Therapie von Bedeutung sind. Im Studienverlauf zeigte sich keine unterschiedliche Größen- bzw. Gewichtsentwicklung zwischen den beiden Gruppen. Das LSG, welches das Körpergewicht als % des Normalgewichtes für die Körperlänge darstellt, ist bei beiden Gruppen gering unterschiedlich (Placebo=98%; Verum=96%). Unter Maiskeimöl kommt es im Verlauf der Studie zu einem geringen Anstieg des LSG und unter Fischöl zu einem geringen Abstieg, beides jedoch ohne statistische Signifikanz. Die vermutete Begleiterscheinung einer Gewichtszunahme durch erhöhte Kalorienzufuhr beider Ölpräparate ist demnach nicht eingetreten.

Der allgemeine klinische Score von Kraemer et al. bleibt in beiden Gruppen über die 12 Monate Studiendauer bis auf geringe Schwankungen ohne Änderung. Dies entspricht der Studie von Kurlandsky et al. 1994, in der als klinischer Score der Shwachman-Brasfield-Index gewählt wurde. Bei Lawrence et al. 1993 hingegen zeigte sich eine Verbesserung des Shwachmann-Punktindex unter Fischöl.

### **4.4 Infektstatus**

Zum Infektstatus gehören die Anzahl der Tage mit Fieber und iv-Antibiose, die Erfassung des Sputumvolumens, das CRP und das IgG. Die ersten drei genannten sind im Verlauf der Studie nahe zu vollständig dokumentiert. Beim CRP und IgG fehlen in der Placebogruppe nach 12 Monaten jeweils 22,2%, welches auf praktische Gründe wie mangelnde Blutentnahme u. a. zurückzuführen ist.

Insgesamt zeigt sich unter 12 Monate Fischöltherapie in der Verumgruppe eine günstigere Entwicklung des Infektstatus im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Anzahl der Tage mit Fieber sowie die Anzahl der Tage mit iv-Antibiose waren in beiden Gruppen rückläufig, wobei dies in der Verumgruppe zwar nicht statistisch signifikant, jedoch wesentlich deutlicher war. Auch De Vizia et al. beschreibt unter 8 Monate Fischöltherapie einen

deutlichen Rückgang der Tage mit iv-Antibiose, sogar statistisch signifikant wie auch ein statistisch signifikanter Abfall der IgG- und alpha-1 Antitrypsin-Konzentration im Serum. In unserer Studie fiel das IgG in der Verumgruppe leicht ab, wohingegen es in der Kontrollgruppe gering anstieg. Das IgG ist der Parameter bei chronisch aktiven Krankheitszuständen wie es bei CF der Fall ist, somit ist das IgG ein wichtiger Verlaufparameter und dessen Rückläufigkeit unter Fischöl ergibt einen weiteren Hinweis für die antiinflammatorische Wirkung der Omega-3-Fettsäuren, wenn auch in unserer Studie nicht statistisch signifikant.

Das CRP hingegen ist ein sensitives Akutphasenprotein, welches bei akut entzündlichen Prozessen ansteigt. Das CRP ist unabhängig von Fischöl oder Maiskeimöl in beiden Gruppen im Studienverlauf angestiegen. Ein Problem bei der Bewertung des CRP ist, wie auch in Kap.2.3.4 beschrieben, dass die Quantifizierung des CRP durch den multizentrischen Charakter nicht in einheitlicher Methode erfasst wurde.

Die Sputummenge bleibt im Verlauf der Studie in beiden Gruppen insgesamt unverändert. Lawrence et al. 1993 beschreiben einen Rückgang der erhöhten Sputumproduktion nach 6-wöchiger Fischöleinnahme.

## **4.5 Fettsäuren**

Die Analyse der Fettsäuren erfolgte mit hochauflösender Kapillargaschromatographie. In die Studiauswertung aufgenommen sind der EPA-, DHA-, und AA-Gehalt in Plasmamembranphospholipiden, sowie der Gesamt Omega-3 / Gesamt Omega-6 Fettsäure Gehalt. Vielleicht bedingt durch den logistischen Aufwand und auch unvollständig gefüllte EDTA-Röhrchen, fehlen im gesamten Studienverlauf relativ viele Werte (zwischen 14,3% und 34,1%) in der Dokumentation. Die Fallzahlen mit Placebo 18 Probanden und Verum 22 Patienten nach 12 Monaten Therapie sind ausreichend für eine statistische Auswertung und sind mit anderen Studien vergleichbar. In der Verumgruppe kam es, wie in vorher genannten Fischölstudien auch beschrieben (Katz et al. 1996, Kurlandsky et al. 1994, De Vizia et al. 2003), zu einem statistisch signifikanten Anstieg der EPA und DHA in den Plasmaphospholipiden und kompensatorisch zu einem statistisch signifikanten Abfall der AA unter Fischöl. Ebenfalls der Quotient Gesamt Omega-3 / Gesamt Omega-6 Fettsäuren stieg statistisch signifikant unter der Fischöltherapie nach 12 Monaten an. Die EPA und DHA Konzentrationen der Verumgruppe stiegen in den ersten 3 Monaten unter Fischölsubstitution rapide an, zeigten dann einen Gipfel nach 6 Monaten und fielen im weiteren Therapieverlauf

bis 12 Monate leicht ab (s. Abb.3.5 u. 3.6). Ohne Fischölsubstitution gingen die EPA und DHA Konzentrationen zum Studienuntersuchungstermin nach 15 Monaten fast auf den Ausgangswert zurück. Die AA Konzentration hingegen fiel in den ersten 3 Monaten unter Therapie stark ab und fiel im weiteren Verlauf unter Therapie langsam kontinuierlich ohne Gipfel, stieg dann ohne Therapie nach weiteren 3 Monaten nahe zu auf den Ausgangswert zurück (s. Abb.3.7). Dieses Phänomen beschreibt auch De Vizia et al. in seiner Studie. Die EPA und DHA Konzentrationen zeigten einen Peak nach 4 Monaten Fischölsubstitution und fielen unter Fischöl bis 8 Monaten leicht ab. Eine Erklärung könnte eine mangelnde Compliance der Patienten bei langer Studiendauer sein. Aber auch Singer et al. beschreibt, dass sich bei hoher Dosierung der Omega-3-Fettsäuren, eine natürliche Sättigungsgrenze der EPA Konzentration in Plasmaphospholipiden einstellt, die noch nicht genau bekannt ist /singer00/.

In der Placebogruppe unter dem Linolsäure-reichen Maiskeimöl blieben die genannten Fettsäure-Konzentrationen weitgehend unverändert. Interessant zeigte sich in der Placebogruppe, dass nach 12 Monaten mit Absetzen der Therapie die AA Konzentration in den Plasmaphospholipiden deutlich von  $8,6\% \pm 2,4$  auf  $7,7\% \pm 2,6$  zurückging (s. Abb.3.7), auch deutlich niedriger im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn.

## 4.6 Urin-Analyse

Die  $LTE_4$ -Konzentration, gemessen im Urin, sollte ein Indikator für die kompetitive Hemmung der Leukotrien 4er-Reihe durch EPA sein. Die Fallzahlen für die  $LTE_4$ -Konzentration im Urin sind im Vergleich mit den anderen Zielgrößen am geringsten. In beiden Gruppen sind bei allen Untersuchungsterminen 40-50% fehlende Daten zu vermerken, so dass eine deutlich geringere Fallzahl in die statistische Auswertung eingeht. Dies hat sicherlich logistische Gründe, da die Urinproben tiefgefroren und gesammelt von den jeweiligen Ambulanzen an die Universitätsklinik Heidelberg geschickt werden mussten. Die Urinproben von etwa der Hälfte der Patienten sind im Labor in Heidelberg angekommen. Die Auswertung der vorhandenen Urinproben ergab keine statistische Signifikanz und wider Erwarten zeigte sich in der Verumgruppe ein Anstieg der  $LTE_4$ -Konzentration im Mittelwert und in der Placebogruppe ein Abfall der  $LTE_4$ -Konzentration im Mittelwert.

Bezugnehmend auf die Studie von Sampson et al. 1990 sind die Ausgangswerte beider Gruppen in unserer Studie (Placebo =  $144,2 \pm 55,4$  nmol/mol Kreatinin und Verum =  $144,7 \pm 52,3$  nmol/mol Kreatinin) erhöht. Sampson et al. untersuchten Urin auf  $LTE_4$  und

Sputum auf LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> von 30 CF-Patienten im Vergleich mit 30 Normalpatienten. Bei den CF-Patienten zeigten sich im Mittel deutlich höhere LTE<sub>4</sub>-Werte im Urin (112 nmol/mol Kreatinin) im Vergleich zu den Normalprobanden (88,4 nmol/mol Kreatinin). In unserer Studie sind entsprechend, im Vergleich mit den Normalprobanden von Sampson et al., die Urin-LTE<sub>4</sub>-Konzentrationen beider CF-Gruppen Placebo und Verum konstant erhöht, unabhängig von einer Omega-3-Fettsäure Substitution, welches primär einen erhöhten Leukotrienumsatz bei CF vermuten lässt. Die erhöhten LTE<sub>4</sub>-Konzentrationen im Urin bei Sampson et al. korrelierten mit den gemessenen LTE<sub>4</sub>-Werten und allen cystenyl-LT im Sputum.

In der Studie von Kurlandsky et al. 1994 zeigte sich unter der Therapie mit Fischöl über 6 Wochen ein statistisch signifikanter Abfall des LTB<sub>4</sub> Spiegels im Serum, welches auf die kompetitive Hemmung der EPA zurückzuführen ist. Dies steht zunächst im Widerspruch zu unserem Ergebnis. Nun stehen jedoch LTB<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> nicht unmittelbar in Beziehung, sondern entstehen, wie in Abb.1.3a gezeigt, aus dem LTA<sub>4</sub> entweder mithilfe der Epoxyhydrolase das LTB<sub>4</sub> oder durch die Glutathion-5-Transferase durch Verknüpfung mit Glutathion die Reihe LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>. Laut Henderson et al. 1994 /hend94;1/ ist die Verbreitung der 5-LOP begrenzt auf die Entzündungszellen PMN, Eosinophile, Mastzellen, Monozyten, Makrophagen, Basophile und B Lymphozyten. Bis auf die Makrophagen und Monozyten produzieren die Entzündungszellen aus LTA<sub>4</sub> entweder überwiegend LTB<sub>4</sub> (PMN) oder überwiegend LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> (Eosinophile, Mastzellen).

Zusammenfassend sind die bei CF primär erhöhten LTE<sub>4</sub>-Werte im Urin ein Hinweis auf einen gesteigerten Leukotrienumsatz; das LTE<sub>4</sub> ist jedoch aufgrund der Komplexität des Leukotrienstoffwechsels kein sinnvoller Indikator für die kompetitive Hemmung der Leukotriene der 4-er Reihe durch Omega-3-Fettsäuren.

## 4.7 Schlussfolgerungen

Allen bisher diskutierten Studien mit Fischöl bei CF einschließlich unserer ist eine statistisch signifikante Erhöhung der EPA- und DHA-Konzentration in Membranphospholipiden bei CF-Patienten nach Fischölgabe sowie parallel dazu der statistisch signifikante Abfall der AA gemeinsam. Eine positive Korrelation der Omega-3-Fettsäuren zur Lungenfunktion ( $FeV_1$ ) zeigte sich nur bei einer Studie Gibson et al. 1986, in der ohne Fischölsubstitution der Omega-3-Fettsäuregehalt der Plasmaphospholipide bei 19 CF-Patienten in Korrelation zu den Lungenfunktionsparametern gesetzt wurde. Je höher der Omega-3 Fettsäuregehalt der Patienten, desto besser waren die Lungenfunktionswerte. Unsere Studie ergab keine positiven Korrelationen zwischen Omega-3-Fettsäuregehalt und Lungenfunktion, jedoch insgesamt eine Besserung der pulmonalen Funktionsparameter der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (s. Kap.4.3) wie auch bei Lawrence 1993 et al. beobachtet. Bei Kurlandsky et al. 1994 wurden verbesserte Lungenfunktionsparameter unter Fischöl nicht beschrieben. Bei dieser crossover-Studie ist jedoch, wie schon erwähnt, laut Singer et al. kritisch anzumerken, dass die washout-Periode mit 6 Wochen zu klein ist.

Ein statistisch signifikanter Abfall der IgG-Konzentration im Serum wie bei De Vizia et al. zeigte sich in unserer Studie nicht, aber ein Rückgang im Laufe der 12 Monate Fischöleinnahme im Vergleich zur Placebogruppe, wo es zu einem Anstieg der IgG-Konzentration kam. Auch die Tage mit iv-Antibiose sowie die Tage mit Fieber gingen in der Verumgruppe deutlicher zurück im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Dies lässt insgesamt vermuten, dass eine zusätzliche diätetische Behandlung mit Omega-3-Fettsäure reichem Fischöl einen positiven Einfluss auf die Entzündungsabläufe bei CF-Patienten hat. Es hat keinen Effekt auf den akuten Krankheitsverlauf, sondern ist als langfristige Behandlung anzusehen und erscheint sinnvoll bei jahre- bzw. lebenslanger Einnahme. Zur Evaluierung dieser Annahme bedarf es weiterer Langzeitstudien, die über mehrere Jahre angelegt sein sollten.

Wie in Kap.1.3 beschrieben sind die 5-LOP, besonders das  $LTB_4$  ein Bestandteil in der von den PMN dominierten Entzündungsreaktionen, welches in stark erhöhten Konzentrationen in der Bronchiallavageflüssigkeit von CF-Patienten nachgewiesen wurde /konstan93/. Durch die Therapie mit Omega-3-Fettsäuren kommt es zu einer kompetitiven Hemmung der  $LTB_4$  Produktion und das vom  $LTB_4$  ausgehende chemotaktische Signal auf die PMN wird gehemmt. So wird dieser Circulus vitiosus durchbrochen (s.Abb.1.5). Dies ist jedoch nur ein Aspekt der PMN dominierten Entzündungsreaktionen; die gestörten Proteasen und Interleukin-8 Reaktionen sowie das gestörte Oxidanzien System, welche zur Zerstörung des

Lungengewebes beitragen, werden durch die Omega-3-Fettsäuren mit heutigem Wissensstand nicht beeinflusst. Dieser pathophysiologische Hintergrund erklärt den doch positiven, aber nicht bahnbrechenden Effekt der Omega-3-Fettsäuren auf den Krankheitsverlauf der CF-Patienten.

Darüber hinaus bedarf es noch weiterer Abklärung der pathophysiologischen Bedeutung der LCP-Fettsäuren bei CF. Henderson et al. absolvierten 1994 eine randomisierte Doppelblindstudie mit 12 pankreasinsuffizienten CF-Patienten und 13 gesunden Probanden, wobei jede Gruppe in eine Verum- und Placebogruppe unterteilt wurde. Die Probanden erhielten über einen Zeitraum von 6 Wochen entweder als Verum Fischölkapseln 8g/tgl. oder als Placebo Olivenölkapseln 8g/tgl. Es zeigte sich ein signifikant erhöhter Einbau von EPA in Plasmaphospholipiden in der Fischölgruppe bei CF-Patienten wie auch bei den gesunden Probanden, wobei der Einbau an EPA bei den gesunden Probanden deutlich höher war. Das Verhältnis EPA/AA erhöhte sich von  $0,04 \pm 0,02$  zu  $0,39 \pm 0,11$  ( $p=0,02$ ) bei den CF-Patienten und  $0,04 \pm 0,01$  zu  $0,92 \pm 0,17$  ( $p=0,001$ ) bei den gesunden Probanden, welche Fischöl erhielten /hend94/. Das gesunde Probanden eine erhöhte Konzentration von EPA in Phospholipiden aufweisen, zeigte auch die Studie von De Vizia et al., wo vor Studienbeginn die EPA-Konzentration in Membranphospholipiden von Erythrozyten bei CF-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt war /vizia03/. Clanidin et al. 1995 verglichen den Einbau von LCP-Fettsäuren in LDL und HDL nach 4-wöchiger Fischölgabe zwischen 23 CF-Patienten und 21 gesunden Probanden. Es zeigte sich, dass bei den CF-Patienten weniger LCP-Fettsäuren eingebaut wurden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe /clan95/. Worin liegt der Grund der niedrigeren LCP-Fettsäure-Konzentrationen in den Membran- und Plasmaphospholipiden bei CF? In Screeninguntersuchungen fand man schon bei Säuglingen mit CF eine deutliche Verarmung an essentiellen Fettsäuren /marcus91/. Besteht hier ein Zusammenhang mit dem Basisdefekt bei CF oder liegt der Grund in der Fettmalabsorption durch die exokrine Pankreasinsuffizienz? Christophe et al. 2001 beschreibt ebenfalls voneinander abweichende Fettsäuremuster in Plasmaphospholipiden bei CF-Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten. Die Breite der Abweichung innerhalb der Patienten mit CF ist dabei sehr groß. Bei einigen CF-Patienten ist das Plasmaphospholipidfettsäuremuster normal, andere zeigen Veränderungen einiger LCP-Fettsäuren über einen reduzierten Fettsäurestatus bis hin zu einem übermäßigen Mangel an LCP-Fettsäuren /christ01/. Diese Bandbreite von unterschiedlichen Fettsäuremustern der CF-Patienten spricht für einen Zusammenhang mit dem Basisdefekt. Wie schon in der Einleitung erwähnt, stellten sich Strandvik et al. 2001 die Frage, ob das gestörte Phospholipidfettsäuremuster bei CF-Patienten im Zusammenhang mit



dem CFTR steht. Sie zeigten, dass die Serumkonzentrationen von Linolsäure und DHA signifikant niedriger waren bei Patienten mit schwerer CFTR Mutation, so dass möglicherweise eine Verbindung zwischen Basisdefekt und abnormalem essentiellen ungesättigten Fettsäure-Metabolismus bei CF besteht /strand01/.

Ebenso die Phospholipase A<sub>2</sub>, die eine zentrale Rolle im LCP Umsatz der Membranphospholipide spielt, scheint, wie in der Einleitung Kap.1.3 näher erläutert, im Zusammenhang mit dem Basisdefekt bei CF zu stehen. Eine erhöhte Phospholipase A<sub>2</sub> Aktivität mit erhöhter Synthese der inflammatorisch wirkenden 5-LOP könnte als ursächlich für den Mangel an LCP-Fettsäuren anzusehen sein und scheint somit einen Zusammenhang zwischen CFTR-Gen Mutation und dem gestörten Phospholipidfettsäuremuster darzustellen. Auch bei De Vizia et al. war die Linolsäure in den Membranphospholipiden der Erythrozyten bei CF signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe wohingegen die AA Konzentration höher war. Während der Basisuntersuchung bei Hendersson et al. zeigte sich ein signifikant niedrigerer Omega-6-Fettsäure (Linolsäure und AA) Gehalt bei den Patienten mit CF im Vergleich zu den Probanden ohne CF /beckles02/.

Freedman et al. konnten 1999 im Tierversuch (Vgl. CFTR mutierte Mäuse mit gesunden Mäusen) nachweisen, dass die AA-Konzentration in Membranphospholipiden von Lunge, Pancreas und Ileum bei CFTR mutierten Mäusen deutlich erhöht ist, während die Konzentration der DHA stark vermindert ist. Eine orale Zufuhr von DHA korrigierte das Lipidungleichgewicht und führte zusätzlich zu einer Abnahme der Infiltration von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe /freed00/.

In den eben aufgeführten Studien zeigt sich, dass die Konzentration von Linolsäure und DHA in Membran- und Plasmaphospholipiden bei CF Patienten (bzw. CFTR mutierten Mäusen) signifikant niedriger ist im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die AA Konzentration hingegen variiert von erniedrigt /hend94/, gleichbleibend /strand01/ bis erhöht /vizia03/. Eine Erklärung hierfür könnte eine unterschiedliche Phospholipase A<sub>2</sub> Aktivität im Zusammenhang mit unterschiedlich ausgeprägter CFTR Gen Mutation sein.

Die genaue Verbindung zwischen erhöhter Phospholipase A<sub>2</sub> Aktivität und CFTR-Gen Mutation ist jedoch noch nicht zufriedenstellend geklärt und bedarf weiterer Erforschung.

Sicher ist jedenfalls ein gestörtes Phospholipidfettsäuremuster bei CF mit erniedrigter Konzentration an EPA, DHA sowie Linolsäure im Vergleich zu Normalpatienten. Eine Substitution mit LCP-reichem Fischöl korrigiert das Membranlipidungleichgewicht, welches

klinische Konsequenzen nach sich zieht, wie z. B. eine Verminderung der Infiltration von neutrophilen Granulozyten /freed00/.

Die antiinflammatorische Therapie ist neben der iv-Antibiose für die Langzeitprognose der CF-Patienten von großer Bedeutung. Die wie in Kap.1.2 beschriebenen komplexen neutrophilen Entzündungsreaktionen eröffnen auch neue Therapieansätze. Als sehr wirkungsvoll haben sich die inhalativen Steroide gezeigt, deren Anwendung durch die Nebenwirkungen jedoch begrenzt ist. Ibuprofen hochdosiert bewirkt durch Studien belegt eine langsamere Progression der pulmonalen Zerstörung, besonders bei Kindern mit geringen pulmonalen Symptomen ohne signifikante Nebenwirkungen /konstan98/. Als günstig anzusehen ist auch die Antioxidanzientherapie mit z. B. Vit. E. Durch unsere Studie sowie auch durch die anderen bisher durchgeführten Studien mit Fischöl bei CF, zeigt sich mit Omega-3-Fettsäuren, ein weiterer erfolgversprechender antiinflammatorischer Therapieansatz ohne Nebenwirkungen. Eine Therapie mit Antiproteasen und Phospholipase A<sub>2</sub> Inhibitoren sind weitere Optionen, die noch weiterer Abklärung bedürfen. Eine Kombination all dieser antiinflammatorischen Therapieansätze wird hoffentlich die Lebensqualität sowie die Lebenserwartung der CF-Patienten langfristig verbessern.

## 5 Zusammenfassung

Der Grad der Zerstörung des Lungengewebes und der Lungenfunktion bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) ist assoziiert mit der Ausschüttung von proinflammatorischen Substanzen in den Bronchoalveolarraum, wie 5-Lipoxygenaseprodukte. In in-vitro Versuchen konnte gezeigt werden, dass Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl die Bildung inflammationsfördernder Mediatoren aus polymorphkernigen Granulozyten von CF-Patienten senken. Die klinischen und biochemischen Wirkungen von Omega-3-Fs wurden in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie untersucht. Über einen Zeitraum von 12 Monaten nahmen 35 CF-Patienten (Alter 7,3-34 J., MW:13,6J.) ein Fischölpräparat (36 mg langkettige Omega-3-FS /kg&Tag) ein und 34 CF-Patienten (Alter 7-29,1J., MW:14,8J.) erhielten Maiskeimöl. Nach der Untersuchung vor Therapiebeginn wurden im 3-Monatsabstand Kontrolluntersuchungen durchgeführt, bei denen die Entwicklung von Körperlänge und -gewicht, Lungenfunktion (expiratorische Flußvolumina), Krämer-Index, Infektstatus und laborchemische Untersuchungen dokumentiert wurden. Der Omega-3- und Omega-6-Fs-Gehalt in Plasmaphospholipiden sowie die LTE<sub>4</sub>-Exkretion im Spontanurin wurden analysiert. Unter Therapie wurden keine ernstesten Nebenwirkungen beobachtet. Die Fettsäureanalyse zeigte einen signifikanten Anstieg der langkettigen Omega-3-Fettsäuren in den Plasma-phospholipiden der Fischölgruppe. EPA stieg im Mittelwert von 0,9% auf 2,8 % ( $p < 0,05$ ). DHA stieg im Mittelwert von 2,9% auf 5,4% ( $p < 0,05$ ). Bei den klinischen Parametern Länge- und Gewichtsverhalten, Krämer-Index und Infektstatus sowie in der LTE<sub>4</sub>-Exkretion im Spontanurin gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Während die forcierte Vitalkapazität (FVC) der Kontrollgruppe tendenziell abfiel, kam es unter Fischöl zu einem signifikanten Anstieg von  $78,9\% \pm 2,9$  auf  $84,7\% \pm 2,8$  ( $p = 0,041$ ). Die Fischölsupplementierung zeigt keine ernstesten Nebenwirkungen und verbessert die forcierte Vitalkapazität (FVC).

## 6 Literaturverzeichnis

- /bals01/ Bals R, Griese M. Kleinmolekulare (MG<10000) antimikrobielle Substanzen der Atemwegsflüssigkeit. Kap. 4.3.2 in Cystische Fibrose von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /beckles02/ Beckles WN, Elliott TM, Eversard ML. Omega-3-fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK; John Wiley and Sons, Ltd
- /behr01/ Behr, J. Sauerstoffradikale. Kap. 4.6 in Cystische Fibrose von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /bergu97/ Berguerand M, Klapisz E, Thomas G, Humbert L, Jouniaux AM, Olivier JL, Bereziat G, Masliah J. Differential stimulation of cytosolic phospholipase A2 by bradykinin in human cystic fibrosis cell lines. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997 Oct; 17(4): 481-90
- /bjerv89/ Bjerve KS. Omega-3-fatty acid deficiency in men. *J. Intern. Med.* 225 Suppl. 1 (1989) 171-175
- /boko81/ Bokoch GM, Reed PW. Effect of various lipoxygenasemetabolites of arachidonic acid on degranulation of polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* 256:5317-5323, 1981
- /bouch86/ Boucher RC, Stutts MJ, Knowles MR, Cantley L, Gatzky JT. Na<sup>+</sup> transport in cystic fibrosis respiratory epithelia. Abnormal basal rate and response to adenylate cyclase activation. *J Clin Invest* 1986; 78: 1245-1252
- /burton89/ Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989; 570: 7-22
- /carl86/ Carlstedt-Duke J, Brönnegård M, Strandvik B. Pathological regulation of arachidonic release in cystic fibrosis: the putative basic defect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:9202-06, 1986.
- /christ01/ Christophe A, Robberecht E. Directed modification instead of normalization of fatty acid patterns in cystic fibrosis: an emerging concept. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001 Mar; 4(2):111-3
- /clan95/ Clanidin MT, Zuberbühler P, Brown NE, Kielo ES, Goh YK. Fatty acid pool

- size in plasma lipoprotein fractions of cystic fibrosis patients. *AM J Clin Nutr.* 1995 Dec;62(6):1268-75
- /dem01/ Demmelmair H, Feldl F, Horvath I, Niederland T, Ruszinko V, Raederstorff D, De Min C, Muggli R, Koletzko B. Influence of formulas with borage oil or borage oil plus fish oil on the arachidonic acid status in premature infants. *Lipids.* 2001 Jun;36(6):555-66
- /dock94/ Gerhard Dockter, Hermann Lindemann, Peter Wunderlich, Heike Dittrich-Weber, *Mukoviszidose*, 1994
- /dör88/ Döring G, Albus A, Hoiby N. Immunologic aspects of cystic fibrosis. *Chest* 4 (suppl):109-115, 1988
- /dör01/ Döring G, Schuster A, Griese M. Immunologie der bakteriellen Lungeninfektion. Kap. 4.7 in *Cystische Fibrose* von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /dör02/ Döring Gerd. Kap. 2 in *Lungeninfektionen bei Mukoviszidose: Therapie und Prävention. Mukoviszidose e. V.* (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag 2002
- /dürr93/ Dürr U, Müller I, Römer U, Reinhardt D, Koletzko B. Produkte der 5-Lipoxygenase aus polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten bei Cystischer Fibrose. *Monatsschr. Kinderheilkd* 1993;141,Suppl 1:S30 (Abstract 116)
- /egm95/ van Egmont WA. Update zur Therapie der bronchopulmonalen Erkrankung bei Mukoviszidose. *der Kinderarzt* 26.Jg. (1995) Nr. 11, S.1428-1434
- /freed99/ Freedman SD, Katz M, Parker E, Laposata E, Urman M, Alvarez JA. Membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in cfr mice. Vol. 96, Issue 24, 13995-14000, November23, 1999
- /freed00/ Freedman SD, Shea JC, Blanco PG, Alvarez JG. Fatty acids in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Nov,6(6):530-2
- /fresen91/ Klinische Normalwerte - „Physiologische Kenngrößen für die Pädiatrie“ von Fresenius, 1991
- /fuchs94/ Fuchs HJ. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbation of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *The Pulmozyme Study Group* 1994 *N.Engl.Med.*331:637
- /gall01/ Gallat S. Genetik. Kap. 1 in *Cystische Fibrose* von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /gibs86/ Gibson RA, Teubner JK, Haines K, Cooper DM, Davidson GP. Relationship

- between pulmonary function and plasma fatty acid levels in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:408-415
- /gold97/ Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson JM: Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997; 88: 553-560
- /gries97/ Griese M, Duroux A, Schams A, Lenz AG, Kleinasser N. Tracheo-bronchial surface active material in cystic fibrosis. 1997 *Eur J Med Res* 2:114-120
- /gries01/ Griese M, Bals R. Körper eigene antimikrobielle Abwehrsysteme. Kap. 4.3 in *Cystische Fibrose* von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /gries01;1/ Griese M. Dnase (Desoxyribonuklease, Dornase-alpha, Pulmozyme). Kap. 7.3.5 in *Cystische Fibrose* von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /grim88/ Grimminger F, Menger M, Becker G, Seeger W. Potention of leukotriene production following sequestration of neutrophils in isolated lungs: indirect evidence for inter cellular leukotriene A<sub>4</sub> transfer. *Blood* 72:1687-1692 (1988).
- /gugg95/ Irene Guggenmoos- Holzmann, Klaus-Dieter Wernecke. *Medizinische Statistik*. 1995
- /har95/ van Haren EH. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. 1995 *Respir.Med.*89:209
- /heck97/ Heeckeren A, Walenga R, Konstan MW, Bonfield T, Davis PB, Ferkol T. Excessive inflammatory response of cystic fibrosis mice to bronchopulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. 1997 *J. Clin. Invest.* 100, 2810-2815
- /hend94/ Henderson WR Jr, Ashley SJ, McCready MM, Kushmerick P, Casey S, Becker JW, Ramsey BW. Oral absorption of Omega-3-fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and in health control subjects. *J Pediatr.* 1994 Mar; 124(3):400-8
- /hend94;1/ Henderson WR. The Role of Leukotrienes in Inflammation. *Ann Intern Med.* 1994 November;121(9):684-697
- /hero96/ Herold G. *Innere Medizin-Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 1996
- /hirche03/ Hirche T, Smaczny C, Mallinckrodt von C, Krüger S, Wagner TOF. Pulmonale Manifestation der Mukoviszidose im Erwachsenenalter. *Deutsches Ärzteblatt*

Januar 2003 Jg. 100 Heft 5: 226-232

- /kahn95/ Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. (1995) Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am Respir Crit Care Med* 151:1075-1082
- /katz96/ Katz DP, Manner T, Guida L, Askanazi J, Schlotzer E, Wiese S, Skeie B, Fürst P. The use of an intravenous fish oil emulsion enriched with Omega-3-fatty acids in patients with CF. *Nutrition* 1996 May 12 (5):334-339
- /keich95/ Keicher U, Koletzko B, Reinhardt D. Omega-3 fatty acids suppress the enhanced production of 5-lipoxygenase products from polymorph neutrophil granulocytes in cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest* 1995, zur Publikation angenommen
- /kere89/ Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 245:1073-1079, 1989.
- /kind97/ *Kinderheilkunde*. von Harnack GA, Koletzko B. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1997, 10. Auflage
- /könig98/ König P, Poehler J, Barbero G. A placebo-controlled, double-blind trial of the long term effects of salbuterol administrations in patients with cystic fibrosis. 1998 *Pediatr Pulmonol* 25:32-37
- /kopp03/ Kopp MV, Mayatepek E, Engels E, Brauburger J, Riedinger F, Ihorst G, Wahn U, Kuehr J. Urinary leukotriene E4 levels in children with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy and anti IgE (Omalizumab). *Pediatr Allergy immunol.* 2003 Oct; 14(5):401-4
- /köst98/ Köster H. Neue Therapieansätze bei der zystischen Fibrose. 1. GPA-Jahrestagung, Hamburg September 1998
- /kol86/ Koletzko B. Essentielle Fettsäuren: Bedeutung für Medizin und Ernährung. *Akt. Endokr. Stoffw.* 7 (1986) 18-27 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- /kol90/ Koletzko B. Langkettige Polyenfettsäuren in der Ernährung Frühgeborener. *Ernährungsumschau* 37 1990 Heft 11
- //kol92/ Koletzko B, Rühl-Bagheri I, Thiel I, Steinkamp G. Effects of a formula supplement rich in linoleic acid on the essential fatty acid status in cystic fibrosis patients. *Clin Nutr* 1992;11, Suppl:39 (Abstract O.88)
- /kols94/ Koletzko S, Reinhardt D, Koletzko B. Ernährungstherapie bei Cystischer Fibrose. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994;142:432-445

- /konstan93/ Konstan MW, Walenga RW, Hilliard KA, Hilliard JB. Leukotriene B4 markedly elevated in the epithelial lining fluid of patients with cystic fibrosis. 1993 Am Rev Respir Dis 148:896-901
- /konstan95/ Konstan MW. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. 1995 N.Engl.J.Med. 332:848-854
- /konstan98/ Konstan MW. Therapies aimed at airway inflammation in cystic fibrosis. Clin Chest Med. 1998 Sep;19(3):505-13,vi.
- /kraem79/ Kraemer RH, Tschäppeler A, Rúdeberg E, Stoll E, Rossi. Verlauf und quantitative Erfassung des pulmonalen Befalls bei zystischer Fibrose. Schweiz. med. Wschr. 109, 39-45 (1979)
- /kraem01/ Kraemer R. Pathologie und Pathophysiologie. Kap. 7.1 in Cystische Fibrose von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /kurl94/ Kurlandsky LE. The absorption and effect of dietary supplementation with Omega-3-fatty acids on serum leukotriene B4 in patients with cystic fibrosis. 1994 Pediatric Pulmonology 18:211
- /labor92/ Laboratoriumsdiagnostik Normalbereich der Ergebnisse und Interpretation abnormer Befunde/Hrsg von Erwin Deutsch und Georg Geyer 3. überarbeitete und erw. Aufl.-Basel; München; Paris; London; New York; New Delhi Singapore; Tokyo; Sydney; Karger 1992, Schering Verlag
- /lawr93/ Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. Lancet 342:465-69, 1993.
- /levine98/ Le Vine AM, Kurak K, Bruno MD, Stark J, Whitsett JA, Korfhagen TR. Surfactant protein-A-deficient mice are susceptible to pseudomonas aeruginosa infection. 1998 Am J Respir Cell Mol Biol 19:700-708
- /linde01/ Lindemann H. Amilorid und UTP. Kap. 7.3.6 in Cystische Fibrose von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /lins98/ Linsdell P, Hanrahan JW. Glutathione permeability of CFTR. 1998 Am J Physiol 275(Cell Physiol 44):C323-C326
- /marcus91/ Marcus MS, Sondel SA, Farell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, Mischler EH. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. 1991 Am J Clin Nutr 54:578-585
- /maya94/ Mayatepek E, Paul K, Leichsenring M, Pfisterer M, Wagner D, Domann M,



- Sonntag HG, Bremer HJ. Influence of Dietary (n-3)-polyunsaturated Fatty Acids on Leukotriene B<sub>4</sub> and Prostaglandin E<sub>2</sub> Synthesis and Course of Experimental Tuberculosis in Guinea Pigs. *Infection* 22; 1994: 106-112
- /mccray97/ Mccray PB Jr, Bentley L. Human airway epithelia express a beta defensin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 343-349
- /mcFa86/ McFarlane H. Humoral mediated immunity in cystic fibrosis. in Shapira E, Wilson GB (eds): *Immunological Aspects of Cystic Fibrosis*. Boca Raton, CRC Press, 1996, pp 79-100
- /miele97/ Miele L, Cordella-Miele E, Xing M, Frizzell R, Mukherjee AB. Cystic fibrosis gene mutation (deltaF508) is associated with an intrinsic abnormality in Ca<sup>++</sup>-induced arachidonic acid release by epithelial cells. *DNA Cell Biol.* 1997 Jun; 16(6): 749-59.
- /nels92/ Nelson WE. *Textbook of Pediatrics*. 14<sup>th</sup> Edition, 1992, Saunders WB. Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio
- /nicker80/ Nickerson BG, Lemen RJ, Gerdes CB, Wegmann MJ, Robertson J. Within-subject variability and percent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. 1980 *Am Rev Respir Dis*; 122, 859-866
- /nolte95/ Dietrich Nolte. *Asthma - Das Krankheitsbild Der Asthmapatient Die Therapie*. 6. Auflage, 1995, Urban & Schwarzenberg
- /petro89/ Petro W, Konietzko N. *Atlas der pulmonalen Funktionsdiagnostik*. Steinkopf Verlag Darmstadt 1989
- /pier97/ Pier GB, Grout M, Zaidi TS. Cystic fibrosis transmembrane Conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12088-12093
- /qu98/ Qu X-D, Lehrer R. Secretory Phospholipase A2 is the principal bactericide for staphylococci and other gram positive bacteria in human tears. 1998 *Infect Immun* 66: 2791-2797
- /rand01/ Randak C, Tümmler B. Funktion von CFTR als Chlorid-Kanal an der Plasmamembran. Kap. 2.1 in *Cystische Fibrose* von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /ratjen01/ Ratjen F, Schuster A. Antiinflammatorische Therapie. Kap. 7.3.2 in *Cystische Fibrose* von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001

- /rehner02/ Rehner G, Daniel H. Biochemie der Ernährung. 2. Auflage.-Heidelberg; Berlin:Spektrum, Akad.,2002
- /rein98/ Reinhardt, Dietrich. Neues zu Pathogenese und Therapie bei Mukoviszidose. Consilium infectiorum, 8. Jg. 1998, Heft 2, S. 12-13
- /rein01/ Reinhardt D, Bargon J. Bronchodilatoren. Kap. 7.3.3 in Cystische Fibrose von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /roum93/ Roum JH, Buhl R, McElvaney NG, Borok Z, Crystal RG. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. 1993 J Appl Physiol 75 (6):2419-2424
- /saak90/ Saak A, Schönfeld W, Knöller J, Steinkamp G, von der Hardt H, König W. Generation and metabolism of leukotrienes in granulocytes of patients with cystic fibrosis. Int Arch Allergy Appl Immunol 93:227-236, 1990
- /samp90/ Sampson AP, Spencer DA, Green CP, Piper PJ, Price JF. Leukotrienes in the sputum and urine of cystic fibrosis children. Br J Clin Pharmacol. 1990 Dec;30(6):861-9
- /sand88/ Sandborg RR, Smolen JE. Biology of disease. Early biochemical events in leukocyte activation. Lab Invest 59:300-320, 1988
- /sander87/ Sanders TAB. Fish and coronary artery disease. Br. Heart Journal,1987;57;214-219
- /schust01/ Schuster A, Griese M, Vogelmeier C. Proteasen-Antiproteasen. Kap. 4.5 in Cystische Fibrose von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /schust02/ Schuster A, Döring G. Antientzündliche Therapiestrategien bei Patienten mit Mukoviszidose. Kap. 10 in Lungeninfektionen bei Mukoviszidose: Therapie und Prävention. Mukoviszidose e. V. (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag 2002
- /simop91/ Simopoulos AP. Omega-3-fatty acids in health and disease and in growth and development. Am J Nutr. 1991: 54:438-463
- /singer89/ Singer P. Zur Essentialität von Omega-3-Fettsäuren. Akt. Ernähr. 14 (1989) 293-303 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- /singer90/ Singer P. Fischöl und Herz-Kreislauf-Krankheiten. Natur- und Ganzheitsmedizin; F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH 1990
- /singer00/ Singer P. Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren? 44 Fragen-44 Antworten. Frankfurt am Main: Umschau-Zeitschr.-Verlag Breidenstein, 2000
- /smith96;1/ Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia

- fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229-236
- /smith96;2/ Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Erratum. *Cell* 1996; 87: 335
- /strand88/ Strandvik B, Brönnegård H, Gilljam H, Carlstedt-Duke J. Relation between Defective Regulation of Arachidonic Acid and Symptoms in Cystic Fibrosis. *Scand J. Gastroenterol.* 1988, 23(suppl 143), 1-4
- /strand01/ Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F, Martinsson T, Wahlstrom J. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001 Nov, 139(5):650-5
- /thies97/ Thies NH. The effect of 12 month` treatment with eicosapentaenoic acid in five children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 1997 Aug;33(4):349-51
- /vizia03/ De Vizia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with Omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003 Jan-Feb;27(1):52-7
- /vogel01/ Vogelmeier C, Schuster A. Antiproteasen. Kap.7.37 in *Cystische Fibrose* von Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, New York 2001
- /walt80/ Walter E. *Biomathematik für Mediziner.* 2. neubearb. u. erw. Auflage; 1980 Stuttgart: Teubner, 108-124;
- /zap81/ Zapletal A. Small airway function in children and adolescents in health and disease. 1981 *Prog. Resp. Res.* 17,52

# 7 Anhang

## 7.1 Studienprotokoll

Bitte nach dem Ausfüllen zurücksenden an:

CF-Studie  
Martina Tüxen  
Rich.-Riemerschmid-Allee 49  
81241 München

Was hat Fischöl



mit Mukoviszidose  
zu tun?

### Studienuntersuchungsbogen

Name: \_\_\_\_\_ CF-Ambulanz: \_\_\_\_\_  
Vorname: \_\_\_\_\_ (Ort)  
Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

---

#### Datum der Untersuchung:

**Dies ist die Untersuchung:** vor Therapiebeginn , nach 3 Monaten , nach 6 Monaten ,  
nach 9 Monaten , nach 12 Monaten , nach 15 Monaten ,

(Bei Patienten mit i.v. antibiotischer Therapie:  
Untersuchung 14 Tage nach Ende des letzten Therapiekurses)

**Codenummer des Ölpräparates:** \_ \_ \_ \_ \_

**Beginn der Kapseleinnahme:**  
(Datum, evt. nachtragen)

**Tagesdosis des Ölpräparates:** (Anzahl der Kapseln)

**Anzahl der zurückgegebenen Kapseln:** \_\_\_\_\_ Kps.

**Pseudomonas:** neg.  pos.  Spezies:  
(im Laufe der letzten 90 Tage) nicht gemacht:

**Weitere derzeitige Medikation:**

**Inhalative Therapeutika:**

**Pulmozyme:** JA  NEIN  Dauer: \_\_\_\_\_

**Untersuchungsdaten:**

**Körpergewicht:** \_\_\_\_\_ kg **Körperlänge:** \_\_\_\_\_ cm

**Körpergewicht vor einem Jahr:** \_\_\_\_\_ kg **Körperlänge vor einem Jahr** \_\_\_\_\_ cm

(nur bei 1. Untersuchung vor Therapiebeginn)

*Multizentrische Studie: "Eicosapentaensäure-Reiches Fischöl bei Mukoviszidose-Patienten."*

*Kinderpoliklinik der LMU München, Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München*

*Studienleitung: Prof. Dr. med. B. Koletzko, Martina Tüxen.*

**Tage mit i.V.-Therapie im Laufe der letzten 90 Tage:**

(Bitte Anzahl der Tage eintragen)

Keine:  Routine i.v.-antibiotische Therapie:  \_\_\_\_ Tage

i.v.-antibiotische Therapie aufgrund einer Exacerbation:  \_\_\_\_ Tage

**Tage mit Fieber > 38° C im Laufe der letzten 90 Tage:**

Keine:  Ja:  , Anzahl der Tage: \_\_\_\_

**Beurteilung des Arztes:**

	1 sehr gut	2	3	4	5 sehr schlecht	weiß nicht
<b>AZ:</b>						
<b>Atmung:</b>						
<b>Husten:</b>						
<b>Belastbarkeit:</b>						
	sehr gering	2	3	4	sehr viel	
<b>Sputumvolumen:</b> (Eßlöffel/d)						
<b>Auskultation, Rasselgeräusche</b>						

**Weitere Besonderheiten:**

**Subjektive Einschätzung des Patienten bzw. der Eltern:**

	1 sehr gut	2	3	4	5 sehr schlecht	weiß nicht
<b>AZ:</b>						
<b>Atmung:</b>						
<b>Husten:</b>						
<b>Belastbarkeit:</b>						
	sehr gering	2	3	4	sehr viel	
<b>Sputumvolumen:</b> (Eßlöffel/d)						

**Bemerkungen:**

*Multizentrische Studie: "Eicosapentaensäure-Reiches Fischöl bei Mukoviszidose-Patienten."  
Kinderpoliklinik der LMU München, Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München  
Studienleitung: Prof. Dr. med. B. Koletzko, Martina Tüxen.*

**Kraemer Score<sup>1</sup>** ( Allgemeiner klinischer Score )  
 ( Bitte zutreffende Befunde ankreuzen )

Punkte	Aktivität	Status/Therapie	Lungenbefall	Verdauung
5	normal	guter AZ, Bakt.: neg., Keine Antibiose	normaler Auskultationsbefund	Stühle gut, Enzymbst. - Menge minimal
4	reduziert	rechter AZ, Antibiotika gelegentlich	Auswurf vorhanden, weiss	leicht unter- gewichtig
3	Schulabsenzen, leichte An- strengungsdyspnoe	Bakt. pos.,intermittierend Antibiotika, Uhrglasnägel und Trommelschlegel pos.	Respiration erhöht Rasselgeräusche Sputum verfärbt	Stühle auffällig, Untergewicht
2	Anstrengungsdyspnoe, Hospitalisationen notwendig	Dauererreger,Daueranti- biotika, Tr.schl und Uhr- glasnägel 2 x Pos.	Sekretanschoppung, Emphysemzeichen	path. Stühle, Untergewicht mehr als 20%
1	Orthopnoe, hospitalisiert	i.v. Antibiose, digitalisiert	Tachypnoe, Stridor, Cor pulmonale	schlechte Stühle trotz Enzymen und Diät

**Punktzahl im Kraemer - Score:**

**Lungenfunktion:**

	Sollwert	Istwert	% vom Sollwert
VC			
FVC			
FEV <sub>1</sub>			
FEV <sub>50</sub>			
FEV <sub>25</sub>			

**Bemerkungen/Besonderheiten:**

<sup>1</sup> Dr. med. R. Kraemer, Med. Universitäts-Kinderklinik, Inselspital, CH-3010 Bern,  
Schweiz, med. Wschr. 109, 39-45 ( 1979 )

*Multizentrische Studie: "Eicosapentaensäure-Reiches Fischöl bei Mukoviszidose-Patienten."*

*Kinderpoliklinik der LMU München, Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München*

*Studienleitung: Prof. Dr. med. B. Koletzko, Martina Tüxen.*

**Blutuntersuchung:**<sup>2</sup>

Untersuchung auf		Einheit	Einheit	<b>Blutentnahme:</b>
<b>Großes Blutbild</b>				1) Blutbild mit Diff. und Thrombozyten 2) Quick, PTT 3) Leberwerte, CRP, IgG, IgE 4) 500 µl EDTA - Plasma tiefrieren bei -20° C
Leukozyten		x 10e3/µl		
Erythrozyten		x 10e6/µl		
Hämoglobin		g/dl		
Hämatokrit		%		
MCV		fl		
MCH		pg		
MCHC		g/dl		
Thrombozyten		x 10e3/µl		
<b>Diff. Blutbild</b>				
Neutrophile		%		
Lymphozyten		%		
Monozyten		%		
Eosinophile		%		
Basophile		%		
<b>CRP</b>		mg/l		
<b>Leberwerte:</b>				
GOT		U/l		
GPT		U/l		
gGT		U/l		
Alk. Phosphatase		U/l		
<b>Gerinnung</b>				
Quick		%		
PTT		sec		
Gesamt IgG		g/l		
Gesamt IgE		g/l		

**Urin:** ( Spontanurinprobe von 10-40 ml, tiefrieren bei -20° C; s. Fußnote 2 )

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des untersuchenden Arztes

<sup>2</sup> vor Therapiebeginn, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten, nach 12 Monaten, nach 15 Monaten  
Multizentrische Studie: "Eicosapentaensäure-Reiches Fischöl bei Mukoviszidose-Patienten."  
Kinderpoliklinik der LMU München, Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München  
Studienleitung: Prof. Dr. med. B. Koletzko, Martina Tüxen.

## 7.2 Elterninformation

Was hat Fischöl



mit Mukoviszidose

zu tun?

### Liebe Eltern!

Die Mukoviszidose oder Cystische Fibrose ist eine der häufigsten angeborenen Erkrankungen. Eines der wesentlichen Probleme bei der Mukoviszidose ist die mit dem Alter fortschreitende Schädigung der Struktur und der Funktion des Lungengewebes. Diese Schädigung der Lunge wird durch chronische Entzündungsprozesse verursacht.

Bei Mukoviszidose-Patienten erfolgt eine stark vermehrte Bildung von entzündungsfördernden sogenannten Leukotrienen in den weißen Blutkörperchen. In Laborversuchen konnten bei isolierten weißen Blutkörperchen mit Hilfe von Omega-3-Fettsäuren ( in Fischöl enthalten ) die entzündungsfördernden Stoffe erfolgreich in ihrer Wirkung gehemmt werden.

Wir möchten deshalb folgende Fragestellungen untersuchen:

- 1) ob sich diese günstigen Wirkungen durch die tägliche Einnahme von Fischöl-Präparaten in die praktische Anwendung übertragen lassen, und
- 2) ob damit das bestehende Therapieangebot für Mukoviszidose-Patienten erweitert werden kann.

Wir möchten Sie um Ihr Einverständnis für die Teilnahme ihres Kindes an der beschriebenen Studie bitten.

Es sollen etwa 100 Patienten an dieser Studie teilnehmen. Dabei werden die Patienten zufällig in zwei gleich große Gruppen eingeteilt. Die beiden Gruppen erhalten zwei Ölpräparate mit hohem Gehalt mehrfach ungesättigter Fettsäuren aus Fischöl bzw. pflanzlichem Öl. Dieses Vorgehen ist unbedingt erforderlich, um die Vor- und Nachteile der Präparateinnahme vorurteilsfrei und unabhängig von anderen Faktoren beurteilen zu können.

Über einen Zeitraum von 12 Monaten sind die Öl-Präparate in Form von Kapseln täglich einzunehmen. Die Packungen werden in 3-monatigen Intervallen an die Patienten ausgegeben, nicht vollständig verbrauchte Packungen werden wieder eingesammelt.

Die übrige Therapie der Patienten wird aufgrund der Studie nicht verändert, sondern richtet sich nach der Indikationsstellung des betreuenden Arztes.

Vor Therapiebeginn sowie nach 3 Monaten, 6 Monaten, 9 Monaten, 12 Monaten und nach 15 Monaten sind Untersuchungen vorgesehen, zu denen die Studienteilnehmer pünktlich erscheinen sollten. Eine Blutentnahme, Lungenfunktionsprüfung und Urinabgabe erfolgt vor Therapiebeginn, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten, nach 12 Monaten sowie nach 15 Monaten. Die Blutuntersuchung soll nach Möglichkeit mit aus anderen diagnostischen Gründen notwendigen Blutuntersuchungen verbunden werden.

Die Einnahme von Fischöl-Präparaten innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Studie, schließt die Teilnahme an dieser Studie aus.

Fischöl kann die Blutungszeit verlängern und die Thrombozytenaggregation vermindern.

Sofern unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, klingen diese durch Absetzen des Präparates ab. Gegenanzeigen für die Einnahme des Präparates gibt es nicht.

*Multizentrische Studie: "Eicosapentaensäure-Reiches Fischöl bei Mukoviszidose-Patienten."*

*Kinderpoliklinik der LMU München, Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München*

*Studienleitung: Prof. Dr. med. B. Koletzko, Martina Tüxen.*



Für beide Gruppen kann unabhängig von der möglichen Wirkung der zugeführten Omega-3-Fettsäuren ein Nutzen erwartet werden, da in jedem Fall eine zusätzliche Zufuhr an Energie und an ungesättigten Fettsäuren erfolgt, die bei CF-Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz und damit regelmäßig bestehender Mangelversorgung als günstig anzusehen ist.

Ihr Arzt informiert Sie über alle weiteren im Zusammenhang mit dieser wissenschaftlichen Untersuchung auftretenden Fragen und über die Ergebnisse der an ihren Kindern und anderen teilnehmenden Patienten erhobenen Befunde sowie über die sich ergebenden Konsequenzen. Weiterhin unterrichtet er Sie über das Wesen und die Bestimmungen der bestehenden Patientenversicherung. (Die Deckungssumme der Patientenversicherung beträgt nach § 40 Abs.3 AMG 1 Million DM). Gemäß den Versicherungsbedingungen gehört es zu Ihren Verpflichtungen, daß ihr Kind sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterzieht, nicht an einer anderen klinischen Prüfung teilnimmt, und daß Sie eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Studie eingetreten sein könnte, dem Versicherer unverzüglich anzeigen ( Gewährleistung des Versicherungsschutzes ).

Der ordnungsgemäße Ablauf der klinischen Prüfung kann durch die zuständige Behörde überprüft werden und wird desweiteren durch die Untersucher kontinuierlich kontrolliert.

Ihre Bereitschaft zur Teilnahme ihres Kindes an dieser klinischen Prüfung, können Sie jederzeit ohne Nachteile für die weitere Behandlung widerrufen. Auch Ihr Arzt kann jederzeit aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Prüfung beenden, wenn er dies für notwendig hält.

Die Namen der an dieser Studie teilnehmenden Patienten sowie sonstige personenbezogene Daten werden ordnungsgemäß nach den Richtlinien der Datenschutzgesetzgebung behandelt; die ärztliche Schweigepflicht bleibt in vollem Umfang gewahrt.

Zusätzliche Fragen und Ergänzungen:

\_\_\_\_\_

Ich bin durch den behandelnden Arzt, Herrn/Frau Dr. med. \_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem Fischölpräparat aufgeklärt worden.

Ich habe die Patientenerklärung verstanden und bin mit der Teilnahme meines Kindes an dieser klinischen Prüfung einverstanden. *Zugleich bin ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten (anonym) und Ihrer Weitergabe zur Überprüfung an die Studienleitung, an die zuständige Überwachungsbehörde und die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden.*

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (Vater) \_\_\_\_\_ (Mutter)

Ort, Datum, Stempel und Unterschrift des behandelnden Arztes

Datum und Unterschrift der gesetzlichen Vertreter

Multizentrische Studie: "Eicosapentaensäure-Reiches Fischöl bei Mukoviszidose-Patienten."

Kinderpoliklinik der LMU München, Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Studienleitung: Prof. Dr. med. B. Koletzko, Martina Tüxen.

### 7.3 Relationale Datenbank

Microsoft Access - [HauptPatNr : Formular]

Datei  Bearbeiten  Ansicht  Einfügen  Format  Datensätze  Extras  Fenster ?

**Patienten-Daten**    **AbbrecherIn**     **in Jahren** 19,2    **Geschlecht**

**Laufende Patienten Nummer** 1    **Alter in Monaten** 230     w     F-Kapsel

**Ambulanz** Tübingen     m     D-Kapsel

**Meßwerte**    **Größe [cm]:** 174    **Gewicht [kg]:** 50,7    **BMI** 17    **LSG(%)** 79

**Fiebertage Anzahl:** 0    **Größe vor 1 Jahr** 173    **Gewicht vor 1 Jahr** 46,2    **BMI1J** 16    **LSG(%)1J** 75

**Zeitpunkt der Untersuchung nach**    **Compliance**    **IVAntibiose**    **Inhalative Steroide**    **PatNr** 1

0 M.     3 M.     6 M.     9 M.     12 M.     15 M.

gut     R     E

mäßig     Sputum-Volumen

schlecht     1     2     3     4     5

**FeV1:** 27,0%    **Kraemer Index:** 10    **ivAntibiose:** 14

**FVC:** 45,0%    **EPAPlasma:** -1    **VitaminELipid:** -1

**Fev25:** 6,8%    **IgG [g/l]:** 15,3    **LTB4Urin:** -1

**FeV50:** 11,0%    **Pulmozyme**  Ja     Nein    **Species**

**CRP [mg/l]:** 12,9    **Pseudomonas**  Ja     Nein    **aeruginosa**

**Kommentar:** Pat. hat nach einer Woche wegen Durchfall abgebrochen.

**Medikation:** Panzytrat 40.000 5-6/d; Suprazyclin; Evion 3x1; Inhalation Colistin, Sultanol

**Laborwerte**

Leuko:	10,5	Ery x 1	5,19
Hb g/l	13,1	HKT %	43,0%
MCV fl	83,1	MCH pg	25,3
MCHC	30,5	Thrombc	376
Neutr %	80%	Lympha	13%
Mono %	5%	Eos %	0%
Baso %	0%	GOT U	6
GPT U.	6	gGT U.	-1
AP U/l	160	Quick :	92%
PTT sec	87,5	IgE kU	103

Datensatz: 1 von 69

## 7.4 Tabellenverzeichnis

1.1	Wirkungen der verschiedenen Eicosanoide-----	17
1.2	Sezernierte antimikrobielle Substanzen-----	22
2.1	Aufstellung der an der Studie beteiligten CF-Ambulanzen-----	27
2.2	Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien-----	30
2.3	Primäre und sekundäre Zielgrößen der Studie-----	31
2.4	Allgemeiner klinischer Score nach Kraemer et al.-----	37
2.5	IgG-Normwerte /fresen91/-----	39
3.0	Patientenrekrutierung und Anzahl der Studienabbrecher, in bezug auf die teilnehmenden CF-Ambulanzen-----	41
3.1	Patientenkollektiv im Verlauf der Studie-----	42
3.2	Gesamtkollektiv, Geschlechtsverteilung-----	42
3.3	Gesamtkollektiv, Altersverteilung-----	43
3.4	Medikation: Vergleich Verum- mit Placebogruppe-----	44
3.5	Pseudomonas aeruginosa Besiedelung-----	44
3.6	Studienabbrecher-----	45
3.7	Fallzahlen für FeV <sub>1</sub> der Verum- und Placebogruppe-----	48
3.8	Median (Min.-Max.) für FeV <sub>1</sub> der Verum- und Placebogruppe-----	48
3.9	Fallzahlen für FVC der Verum- und Placebogruppe-----	50
3.10	Median (Min.-Max.) für FVC der Verum- und Placebogruppe-----	50
3.11	Fallzahlen für FeV <sub>50</sub> der Verum- und Placebogruppe-----	52
3.12	Median (Min.-Max.) für FeV <sub>50</sub> der Verum- und Placebogruppe-----	52
3.13	Fallzahlen für FeV <sub>25</sub> der Verum- und Placebogruppe-----	54
3.14	Median (Min.-Max.) für FeV <sub>25</sub> der Verum- und Placebogruppe-----	54
3.15	Fallzahlen für Größe und Gewicht der Verum- und Placebogruppe-----	56
3.16	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das Gewicht der Verum- und Placebogruppe-----	56
3.17	Median (Min.-Max.) für das Gewicht der Verum- und Placebogruppe--	57
3.18	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für die Körperlänge der Verum- und Placebogruppe-----	57
3.19	Median (Min.-Max.) für die Körperlänge der Verum- und Placebogruppe-----	57
3.20	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das LSG (%) der	

	Verum- und Placebogruppe-----	58
3.21	Median (Min.-Max.) für das LSG (%) der Verum- und Placebogrupp--	58
3.22	Fallzahlen für den Kraemerindex der Verum- und Placebogruppe-----	59
3.23	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für den Kraemerindex der Verum- und Placebogruppe-----	59
3.24	Median (Min.-Max.) für den Kraemerindex der Verum- und Placebogruppe-----	59
3.25	Fallzahlen für die Anzahl der Tage mit Fieber der Verum- und Placebogruppe-----	61
3.26	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für die Anzahl der Tage mit Fieber der Verum- und Placebogruppe-----	61
3.27	Median (Min.-Max.) für die Anzahl der Tage mit Fieber der Verum- und Placebogruppe-----	62
3.28	Fallzahlen für die Erfassung der Sputummenge der Verum- und Placebogruppe-----	62
3.29	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das Sputum- volumen der Verum- und Placebogruppe-----	63
3.30	Median (Min.-Max.) für das Sputumvolumen der Verum- und Placebogruppe-----	63
3.31	Fallzahlen für die Anzahl der Tage mit iv-Antibiose der Verum- und Placebogruppe-----	63
3.32	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für die gesamte Anzahl der Tage mit iv-Antibiose der Verum- und Placebogruppe-----	64
3.33	Median (Min.-Max.) für die gesamte Anzahl der Tage mit iv-Antibiose der Verum- und Placebogruppe-----	64
3.34	Fallzahlen für das CRP der Verum- und Placebogruppe-----	64
3.35	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das CRP der Verum- und Placebogruppe-----	65
3.36	Median (Min.-Max.) für das CRP der Verum- und Placebogruppe-----	65
3.37	Fallzahlen für das IgG der Verum- und Placebogruppe-----	65
3.38	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für das IgG der Verum- und Placebogruppe-----	66
3.39	Median (Min.-Max.) für das IgG der Verum- und Placebogruppe-----	66
3.40	Fallzahlen für EPA/DHA/AA-Konzentration im Plasma der Verum-	

	und Placebogruppe-----	67
3.41	Median (Min.-Max.) für EPA-Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	68
3.42	Median (Min.-Max.) für DHA-Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	69
3.43	Median (Min.-Max.) für AA-Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	71
3.44	Median (Min.-Max.) für Gesamt Omega-3/Gesamt Omega-6 Fettsäure - Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	71
3.45	Fallzahlen für LTE <sub>4</sub> -Konzentration im Urin der Verum- und Placebogruppe-----	73
3.46	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für LTE <sub>4</sub> - Konzentration (nmol/mol) im Urin der Verum- und Placebogruppe-----	73
3.47	Median (Min.-Max.) für LTE <sub>4</sub> -Konzentration (nmol/mol) im Urin der Verum- und Placebogruppe-----	74
3.48	Zusammenfassung der statistischen Auswertung der Zielgrößen-----	76
4.1	Mittelwerte und Standardabweichung von FeV <sub>1</sub> aufgeschlüsselt nach CF-Ambulanzen-----	82

## 7.5 Abbildungsverzeichnis

1.1	Natürliche Quellen der wichtigsten mehrfach ungesättigten Fettsäuren und deren Stoffwechsel /singer00/-----	15
1.2	Systematik und Syntheseweg der wichtigsten mehrfach ungesättigten Fettsäuren /singer00/-----	16
1.3	Biosynthese der Eicosanoide aus der AA /rehner02/-----	18
1.3a	5-Lipoxygenaseprodukte aus der AA /rehner02/-----	19
1.4	5-Lipoxygenaseprodukte /singer00/-----	20
1.5	Die neutrophilen Entzündungsreaktionen bei CF-----	24
2.1	Aufbau der Multicenterstudie-----	29
2.2	Schematisierte Darstellung einer Fluss-Volumen-Kurve /petro89/-----	35
3.1	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FeV <sub>1</sub> in Prozent der Verum- und Placebogruppe-----	49
3.2	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FVC in Prozent der Verum- und Placebogruppe-----	51
3.3	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FeV <sub>50</sub> in Prozent der Verum- und Placebogruppe-----	53
3.4	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für FeV <sub>25</sub> in Prozent der Verum- und Placebogruppe-----	55
3.5	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für EPA-Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	68
3.6	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für DHA-Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	69
3.7	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für AA-Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	70
3.8	Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) für Gesamt Omega-3/Gesamt Omega-6 Fettsäure-Gehalt (%) der Verum- und Placebogruppe-----	72

## 7.6 Verwandte Abkürzungen

AA	Arachidonsäure
AT	Atemzugvolumen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
C-Atom	Kohlenstoffatom
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CRP	C-reaktives Protein
DHA	Docosahexaensäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EFS	Essentielle Fettsäuren
EPA	Eicosapentaensäure
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FeV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FS	Fettsäuren
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FeV25-50	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25-50 % der Vitalkapazität
GSH	Glutathion
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamyl-Transferase
Ig	Immunglobuline (IgA, IgM, IgG)
Il	Interleukin
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
iv	intravenös
KPS	Kapsel
LCP	long-chain-polyunsaturated
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität

5-LOP	5-Lipoxygenaseprodukte
5-LOX	5-Lipoxygenase
LSG	Längensollgewicht
LT	Leukotrien
Max	Maximum
Min	Minimum
MG	Molekulargewicht
MW	Mittelwert
NAC	N-Acetylcystein
NO	Stickoxid
PG	Prostaglandin
PMN	Polymorphkernige Granulozyten
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RHS	Retikulohistiozytäres System
ROS	Reaktive O <sub>2</sub> -Spezies
SLPI	Antiproteasen secretory leukoprotease inhibitor
T <sub>50</sub>	Halbwertszeit
TX	Thromboxan
UTP	Uridintriphosphat



# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten:

Geburtsdatum, -ort 05.09.1962, Bad Segeberg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder (8 Jahre und 4 Jahre)

## Schulbildung / Hochschulbildung:

1969-1973 Volksschule, Garbek bei Bad Segeberg  
1973-1977 C.-J.-Burckhardt-Gymnasium in Lübeck  
1977-1983 Dahlmann Schule in Bad Segeberg - Abitur  
1983-1984 Freiwilliges Soziales Jahr im Jugendaufbauwerk Eichholz, Lübeck  
04/1984 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg  
11/1992 3. Staatsexamen

## Beruflicher Werdegang:

11/1992-08/1993 Kinderfachklinik "Satteldüne" der LVA Schleswig-Holstein ( AiP )  
09/1993-05/1994 Praxis Dr. med. Tiedtke-Stern Facharzt für Kinderheilkunde  
Bramfelder Chaussee 233, Hamburg ( AiP )  
10/1994-04/1995 Praxisweiterbildung in der Gemeinschaftskinderarztpraxis Dr. med.  
Nur Kruis und Dr. med. Ruth Lindner-Gajek in der Plinganserstr.34,  
81369 München  
04/1995-01/1996 Klinik Sonnenhof Reha-Klinik für Mutter und Kind Lina-Müller-Weg  
3, 94253 Bischofsmais  
02/1996-07/1997 Reithofparkklinik, 83075 Bad Feilnbach Reha-Zentrum für Innere  
Medizin und Orthopädie  
07/1997-08.1998 Mutterschutz / Erziehungsurlaub  
09/1998-31.12.1998 Teilzeitarbeit in der Reithofparkklinik, 83075 Bad Feilnbach  
05/1999-4/2000 Krankenhaus Josephinum, Schönfeldstr.16, 80539 München,  
Interdisziplin. Gastroenterologische Abteilung, Chirurgie  
05/2000-09/2002 Mutterschutz / Erziehungsurlaub  
01.10.02-30.09.03 Praxis Dr. med. W. Schlauch, Facharzt für Allgemeinmedizin,  
Jahnplatz 5 82166 Locham; genehmigte Halbtagsstelle zur  
Weiterbildung  
Seit 01.10.2003 Praxisvertretung,  
seit 16.06.2004 Fachärztin für Allgemeinmedizin, weiterhin Praxisvertretung