

Einfluss von omega-3 Fettsäuren in Form von Triacylglyceriden  
und Ethylestern auf den Omega-3 Index und Parameter des  
Lipidstoffwechsels bei Hyperlipidämie-Patienten

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades  
Doktorin der Naturwissenschaften  
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation  
von

Diplom-Biologin Juliane Neubronner  
geboren am 17. Februar 1978 in Goslar

2012

**REFERENT:**

Prof. Dr. Andreas Hahn  
Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

**KORREFERENT:**

Prof. Dr. Ralf Günter Berger  
Institut für Lebensmittelchemie  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

**TAG DER PROMOTION:**

07. März 2012

## KURZZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund und Ziel der Arbeit:** Kardiovaskuläre Erkrankungen sind führende Todesursache in den westlichen Industrienationen. Hyperlipidämien gehören dabei zu den Haupt-Risikofaktoren. Zusätzlich zu Statinen, die effektiv erhöhte Cholesterolspiegel senken, kann mit der adjuvanten Einnahme der langkettigen (LC) omega-3 (n-3) Fettsäuren (FS) Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) eine Senkung der Triacylglyceride (TAG) im Serum erreicht werden. Die erhöhte Zufuhr von EPA+DHA aus (möglichst fettreichem) Fisch oder Fischöl-Präparaten wird zudem von kardiologischen Gesellschaften empfohlen. Der Versorgungsstatus mit EPA+DHA lässt sich über ihren Gehalt in den Erythrozytenmembranen (Omega-3 Index) bestimmen.

EPA+DHA-Supplemente werden häufig in Form von re-veresterten TAG (rTAG) oder Ethylestern (EE) angeboten. Vergleichend und über einen längeren Zeitraum wurden diese verschiedenen LC n-3 FS-Ester bisher nicht hinreichend bezüglich unterschiedlicher Effekte auf die Blutlipidparameter und die Bioverfügbarkeit bei statinbehandelten Hyperlipidämie-Patienten untersucht.

In der vorliegenden Arbeit sollten die Effekte einer moderat dosierten EPA+DHA-Supplementierung aus entweder rTAG oder EE auf die Blutlipidparameter von Patienten mit statinbehandelter Hyperlipidämie ermittelt und auf Differenzen untersucht werden. Zudem sollten anhand des Omega-3 Index die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen LC n-3 FS aus rTAG oder EE bei langfristiger Einnahme geprüft werden.

**Methodik:** Die Studie wurde in einem doppel-blinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Design an 150 Männern und Frauen durchgeführt. Die Probanden wurden auf drei Gruppen randomisiert: Fischöl-Konzentrat mit EPA+DHA in Form von rTAG (TAG-Gruppe); Fischöl-Konzentrat mit EPA+DHA aus EE (EE-Gruppe) und Maiskeimöl als Placebo-Präparat (Placebo-Gruppe). Die tägliche Dosis an EPA+DHA lag in der TAG- und der EE-Gruppe bei 1,68 g. Die Supplemente wurden über sechs Monate täglich eingenommen. Nach drei Monaten erfolgte eine Zwischenuntersuchung ( $t_3$ ), nach sechs Monaten die Abschlussuntersuchung ( $t_6$ ).

**Ergebnisse und Diskussion:** Die Supplementierung führte nach drei und sechs Monaten Intervention in beiden Verum-Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des Omega-3 Index und war in der TAG-Gruppe signifikant höher als in der EE-Gruppe ( $t_3$ : 175 vs. 152% ( $p=0,001$ );  $t_6$ : 187 vs. 164% ( $p=0,012$ )). Demnach zeigen die rTAG-Supplemente bei langfristiger Einnahme eine Überlegenheit in der Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS gegenüber den EE-Supplementen. Die wahrscheinlichsten Mechanismen, welche diese Differenzen erklären können, sind Unterschiede in der Verdauung und Absorption zwischen EE und rTAG, die zum Teil von der Zusammensetzung der Nahrung abhängen können.

Die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit spiegeln sich auch in den Effekten auf bestimmte Blutlipidparameter wider. Die Supplementierung mit EPA+DHA führte in der TAG-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu einer signifikanten Senkung der TAG-Spiegel. Die LC n-3 FS-Supplementierung mit EE hatte hingegen keinen signifikanten Effekt auf die TAG-Spiegel. In den Lipoproteinen konnten in keiner Interventionsgruppe signifikante Veränderungen ermittelt werden.

**Fazit:** Diese Studie zeigt eine bessere Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS aus rTAG bei statin-behandelten Hyperlipidämie-Patienten, was sich anhand signifikanter Unterschiede im Omega-3 Index zwischen der TAG- und der EE-Gruppe ermitteln ließ. Der reduzierende Effekt von EPA+DHA auf die TAG-Spiegel war in der TAG-Gruppe höher als in der EE-Gruppe, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Bei dem Vergleich mit der Placebo-Gruppe konnte nur durch die Einnahme von EPA+DHA-rTAG, nicht aber von EPA+DHA-EE, eine signifikante Reduktion der TAG-Spiegel erreicht werden. Dieser Unterschied zwischen den beiden LC n-3 FS-Präparaten kann möglicherweise auf die erhöhte Bioverfügbarkeit zurückgeführt werden.

Weitere Studien sind nötig, um mit größeren Stichprobenzahlen die Hypothese zu überprüfen, ob Differenzen in der Bioverfügbarkeit zwischen chemisch unterschiedlichen Formen von LC n-3 FS-Präparaten einen Einfluss auf die Stoffwechselwirkung von EPA+DHA haben. Ebenso sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein, zu ermitteln, ob die TAG-Spiegelreduktion durch moderate LC n-3 FS-Dosierungen ( $\leq 2$  g/d) zu einer zusätzlichen KHK Risikoreduktion führt.

**Schlagwörter: Omega-3 Fettsäuren, Hyperlipidämie, Ethylester**

## ABSTRACT

**Background and aims:** Cardiovascular diseases (CVD) are a serious public health concern in western industrial countries. Hyperlipidaemia is regarded as an important risk factor for CVD. Statins effectively reduce high cholesterol levels. The additional intake of long chain (LC) omega-3 (n-3) fatty acids (FA), in particular eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), can lower elevated triacylglycerid (TAG) levels. Cardiac societies recommend increasing the intake of LC n-3 FAs by consuming at least two servings of (preferably oily) fish per week or by intake of concentrated fish oil preparations. The percentage of EPA and DHA in red blood cell membranes (Omega-3 Index) reflects the long-term intake and LC n-3 FA status of an individual.

EPA+DHA preparations are commonly offered as re-esterified TAG (rTAG) or as ethyl esters (EE). No studies are available comparing the effects of these different LC n-3 FS esters on TAG levels in association with their bioavailability over a longer period in statin-treated hyperlipidaemic patients.

In this study we investigated and compared the effects of a moderate dose of EPA+DHA from either rTAG or EE on serum lipids in patients with statin-treated hyperlipidaemia. Moreover, differences in bioavailability were analyzed after long-term supplementation by assessment of the Omega-3 Index.

**Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design supplementation trial of six months duration conducted in a total of 150 volunteers. Participants were randomly assigned to one of the three groups: (1) fish oil concentrate with EPA+DHA given as rTAGs (TAG group); (2) corn oil (placebo group) or (3) fish oil concentrate with EPA+DHA given as EE (EE group). The daily amount of ingested EPA+DHA was 1.68 g in TAG and EE group. Volunteers consumed four gelatine-coated soft capsules daily over a period of six months. The Omega-3 Index was determined at baseline ( $t_0$ ), after three months ( $t_3$ ), and at the end of the intervention period ( $t_6$ ).

**Results and discussion:** The Omega-3 Index increased significantly in both groups treated with LC n-3 FAs from baseline to  $t_3$  and  $t_6$  ( $P=0.001$ ). Moreover, the Omega-3 Index increased to a greater extent in the rTAG group than in the EE group ( $t_3$ : 175 versus 152% ( $P=0.001$ );  $t_6$ : 187 versus 164% ( $P=0.012$ )). Thus LC n-3 FAs from rTAG-preparations show a superior bioavailability than from EE-preparations. The most likely mechanisms to explain these findings are differences in digestion and in absorption of EPA+DHA between EEs and rTAGs, which might partly depend on the nutritional matrix.

Differences in the bioavailability are also reflected in fasting serum TAG levels: In the rTAG-group, but not in the EE-group, TAG levels were significantly reduced from baseline after three and six months. There was no significant difference between the two LC n-3 FA-groups. However, serum TAG levels were significantly lowered after six months in the rTAG-group compared to the placebo group in contrast to the EE-group. No changes in total cholesterol, HDL or LDL levels were observed in any of the groups.

**Conclusion:** This study demonstrates better bioavailability of LC n-3 FA-rTAG in statin-treated hyperlipidaemic patients as evident from the significant differences in the Omega-3 Index increase between the TAG and EE group. The TAG reducing effect of EPA+DHA-rTAG was greater compared to EE, but failed to show significant differences between the two forms.

Compared to the placebo, only LC n-3 FA-rTAG significantly reduced TAG levels in contrast to LC n-3 FA-EE. The difference between the two LC n-3 FA formulations is probably a result of better bioavailability.

Further studies with larger sample sizes are necessary to prove the hypothesis that differences in bioavailability between different chemical forms of LC n-3 FA impact the metabolic effect of EPA+DHA. Similarly, future trials need to ascertain whether TAG-lowering through moderate doses of LC n-3 FA ( $\leq 2$  g/d) results in additional CVD risk reduction.

**Key words: omega-3 fatty acids, Hyperlipidemia, ethyl esters**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>IV</b>
<b>1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
2.1 Fettmetabolismus.....	3
2.1.1 Struktur & Nomenklatur von Fettsäuren .....	3
2.1.2 Aufbau von Triacylglyceriden.....	4
2.1.3 Stoffwechseln von Fett und Fettsäuren.....	5
2.1.3.1 Emulgierung und Lipolyse der aufgenommenen Fette.....	5
2.1.3.2 Absorption von Fettsäuren.....	7
2.1.3.3 Transport und Stoffwechsel von Fettsäuren im Körper .....	8
2.1.4 Stoffwechsel der Lipoproteine.....	9
2.1.4.1 Störungen des Lipoproteinstoffwechsels .....	11
2.1.4.2 Hyperlipidämien als Risikofaktoren für koronare Herzkrankungen.....	12
2.1.4.3 Therapie von Hyperlipidämien .....	13
2.2 n-3 Fettsäuren.....	15
2.2.1 Funktionen von n-3 Fettsäuren .....	15
2.2.2 Konversion von LA und ALA zu langkettigen n-3 und n-6 Fettsäuren.....	16
2.2.3 Essentielle und semiessentielle Fettsäuren in Nahrungsquellen .....	18
2.2.4 Zufuhrempfehlungen.....	19
2.2.5 Status der Versorgung mit n-3 Fettsäuren .....	20
2.2.6 Untersuchung des EPA-DHA-Versorgungsstatus: Der Omega-3 Index .....	20
2.2.7 EPA+DHA Supplemente als rTAG und EE .....	22
2.2.7.1 Chemischer Aufbau.....	22
2.2.7.2 Bioverfügbarkeit von n-3 FS aus rTAG und EE.....	22
2.2.7.3 Einflussfaktoren auf die Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS aus TAG- und EE.....	25

2.2.8	n-3 Fettsäuren und kardiovaskuläre Gesundheit.....	27
2.2.8.1	Einfluss von LC n-3 Fettsäuren auf die Lipoprotein-Spiegel.....	28
2.2.8.2	Einfluss von LC n-3 Fettsäuren auf die TAG-Spiegel.....	29
2.2.8.3	EPA und DHA in der Prävention und Therapie .....	30
2.2.8.4	Studienlage zur Kombinationstherapie von Statinen mit LC n-3 Fettsäuren.....	30
<b>3</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN: MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>33</b>
3.1	Studienziel .....	33
3.2	Studiendesign .....	34
3.3	Studienablauf .....	35
3.4	Das Studienkollektiv .....	37
3.4.1	Rekrutierung, Screening und Vorauswahl geeigneter Probanden .....	37
3.4.2	Kriterien zur Studienteilnahme .....	37
3.4.2.1	Einschlusskriterien.....	38
3.4.2.2	Ausschlusskriterien.....	38
3.5	Zusammensetzung und Dosierung der Studienpräparate.....	39
3.6	Erhebungsinstrumente und Untersuchungsmaßnahmen.....	40
3.6.1	Erhebung von allgemeinen Daten zu Lebensstil und Gesundheitsstatus .....	40
3.6.2	Bestimmung anthropometrischer Daten.....	40
3.6.3	Blutabnahme und Präanalytik .....	41
3.6.4	Erhebung der Blutparameter.....	41
3.6.5	Beurteilung der Compliance.....	42
3.7	Datenerfassung und statistische Verfahren .....	43
3.7.1	Fallzahl und Biometrische Planung.....	44
3.7.2	Deskriptive und analytische Statistik.....	45
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>48</b>
4.1	Beschreibung des Studienkollektivs .....	48
4.1.1	Anzahl der Teilnehmer im Studienverlauf und Ursachen für einen Studienausschluss bzw. einen Studienabbruch.....	48
4.1.2	Geschlechterverteilung, Alter und anthropometrische Daten .....	50
4.1.3	Lebensstil .....	53
4.1.3.1	Ernährungsverhalten .....	53
4.1.3.2	Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln .....	53



4.1.3.3	Rauchverhalten .....	53
4.1.3.4	Körperliche Aktivität.....	54
4.1.4	Vitalparameter: Blutdruck und Herzschlagfrequenz .....	54
4.2	Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembranen .....	55
4.2.1	Omega-3 Index.....	55
4.2.2	EPA .....	58
4.2.3	DPA.....	59
4.2.4	DHA.....	60
4.2.5	Linolsäure (LA) .....	61
4.2.6	Arachidonsäure (AA) .....	62
4.2.7	Zusammenfassung .....	63
4.3	Serumlipide.....	64
4.3.1	TAG-Spiegel.....	64
4.3.2	TC-Spiegel.....	66
4.3.3	LDL-C-Spiegel .....	67
4.3.4	HDL-C-Spiegel .....	68
4.3.5	Atherogener Index .....	69
4.3.6	Zusammenfassung .....	70
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>71</b>
5.1	Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus rTAG vs. EE.....	71
5.1.1	Gründe für Differenzen der Bioverfügbarkeit von EPA+DHA-rTAG vs. -EE... 72	72
5.1.1.1	Chemischen Unterschiede von rTAG- und EE-Supplementen.....	72
5.1.1.2	Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen .....	75
5.1.2	Schlussfolgerungen für die Anwendung von n-3 FS-Supplementen.....	77
5.2	Fettsäure-Zusammensetzung der RBCm .....	78
5.2.1	Vergleich des Omega-3 Index zu t <sub>0</sub> mit anderen Studienpopulationen.....	78
5.2.2	Veränderungen der Fettsäure-Zusammensetzung in den Verum-Gruppen ...	79
5.2.2.1	Ausmaß und zeitlicher Verlauf des EPA- und DHA-Anstiegs .....	79
5.2.2.2	Veränderungen weiterer n-3 und n-6 FS in den RBCm.....	80
5.2.3	Veränderungen in der FS-Komposition der RBCm in der Placebo-Gruppe ...	81
5.2.4	Zusammenfassung und Zwischenfazit .....	81

5.3	Effekte der EPA+DHA-Intervention auf die Lipidparameter bei statin-behandelten Hyperlipidämie-Patienten.....	82
5.3.1	TAG-Spiegel.....	82
5.3.2	Lipoprotein-Spiegel.....	83
5.3.2.1	LDL-C- und TC-Spiegel.....	83
5.3.2.2	HDL-Cholesterol.....	84
5.3.2.3	Atherogener Index.....	85
5.3.3	Zusammenfassung und Zwischenfazit.....	86
5.4	Schlussbetrachtung.....	87
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT .....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>108</b>
8.1	Im Rahmen der Untersuchung eingesetzte Fragebögen .....	108
8.1.1	CRF-Screening.....	108
8.1.2	CRF-t <sub>0</sub> .....	116
8.1.3	CRF-t <sub>3</sub> .....	124
8.1.4	CRF-t <sub>6</sub> .....	131
8.2	Probandeninformation.....	139
8.3	Datenschutzerklärung und Einwilligungserklärung .....	147
8.3.1	Datenschutzerklärung.....	147
8.3.2	Einwilligungserklärung.....	148
8.4	Anthropometrische Daten des Studienkollektivs.....	149
8.4.1	Anthropometrische Daten des Studienkollektivs (n =108) zu t <sub>0</sub> .....	149
8.4.2	Absolute Differenzen der anthropometrische Daten der drei Untersuchungsgruppen.....	149
8.5	Systolischer Blutdruck und Herzschlagfrequenz.....	150
8.6	Bestimmung von TAG, TC, LDL-C und HDL-C.....	151
8.7	Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembranen .....	153

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Struktur Eicosapentaensäure (20:5n-3).....	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Triacylglycerides mit nummerierten Bindungsstellen .....	4
Abbildung 3: Zelluläre Feedback-Kontrolle der Aufnahme von LDL-Cholesterol .....	10
Abbildung 4: Metabolisierung von Linolsäure (LA) und $\alpha$ -Linolensäure (ALA) zu langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren.....	17
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Studie und Anzahl der Studienteilnehmer zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten.....	37
Abbildung 6: Teilnehmerzahlen und Gründe für einen Studienausschluss bzw. -abbruch zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ für die drei Untersuchungsgruppen.....	49
Abbildung 7: Altersverteilung im Gesamtkollektiv zu $t_0$ .....	50
Abbildung 8: Omega-3 Index zu den drei Untersuchungszeitpunkten $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ in der TAG-, EE- und Placebo-Gruppe.....	56
Abbildung 9: EPA-Gehalt in den Erythrozytenmembranen zu den drei Untersuchungszeitpunkten $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ in der TAG-, EE- und Placebo-Gruppe .....	58
Abbildung 10: DHA-Gehalt in den Erythrozytenmembranen zu den drei Untersuchungszeitpunkten $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ in der TAG-, EE- und Placebo-Gruppe .....	60
Abbildung 11: Korrelation der TAG-Spiegel zum Zeitpunkt $t_0$ mit den absoluten TAG-Differenzen zwischen $t_0$ und $t_6$ in der TAG-Gruppe.....	66

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Risikobewertung der Lipidfraktionen im Serum.....	13
Tabelle 2: Menge an EPA und DHA in 100 g Fisch.....	18
Tabelle 3: Einfluss verschiedener Faktoren auf die Höhe des Omega-3 Index .....	21
Tabelle 4: Ergebnisse aus Studien zur Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus TAG vs. EE....	24
Tabelle 5: Ergebnisse ausgewählter Blutlipidparameter aus Interventionsstudien, in denen EPA+DHA als Ethylester (EE) in Kombination zu Statinen verabreicht wurden.....	32
Tabelle 6: Zusammensetzung der Verum-Präparate pro Kapsel und die tägliche LC n-3 FS-Gesamt-Aufnahmemenge .....	40
Tabelle 7: Probenart, Labor und Methode zur Analyse der Zielparameter.....	42
Tabelle 8: Übersicht über verwendete Signifikanztests .....	46
Tabelle 9: Anthropometrische Daten der drei Untersuchungsgruppen zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	52
Tabelle 10: Omega-3 Index der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	57
Tabelle 11: Absolute Differenzen des Omega-3 Index der drei LOCF-Untersuchungsgruppen.....	57
Tabelle 12: Prozentualer Gehalt an EPA in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	59
Tabelle 13: Prozentualer Gehalt an Docosapentaensäure (DPA, C22:5n-3) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	59
Tabelle 14: Prozentualer DHA-Gehalt in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	61
Tabelle 15: Prozentualer Gehalt an Linolsäure (LA, 18:2n-6) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	62
Tabelle 16: Prozentualer Gehalt an Arachidonsäure (AA, 20:4n-6) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	62
Tabelle 17: TAG-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	65
Tabelle 18: Absolute Differenzen des TAG-Spiegels der drei LOCF-Untersuchungsgruppen.....	65

---

Tabelle 19: TC-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	67
Tabelle 20: LDL-C-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	67
Tabelle 21: HDL-C-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	68
Tabelle 22: Atherogener Index der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ ..	69
Tabelle-A I: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs ( $n=108$ ) zu $t_0$ .....	149
Tabelle-A II: Absolute Differenzen der anthropometrischen Daten der drei Untersuchungsgruppen zwischen $t_0$ und $t_3$ sowie zwischen $t_0$ und $t_6$ .....	149
Tabelle-A III: Systolischer Blutdruck in der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	150
Tabelle-A IV: Mittlere Herzschlagfrequenz in der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	150
Tabelle-A V: Prozentualer Gehalt an der Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	153
Fortsetzung von Tabelle-A III: Prozentualer Gehalt an der Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	154
Fortsetzung von Tabelle-A III: Prozentualer Gehalt an der Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	155
Tabelle-A VI: Absolute Differenzen des prozentualen Gehaltes der Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	156
Fortsetzung Tabelle-A VI: Absolute Differenzen des prozentualen Gehaltes der Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$	157
Tabelle-A VII: Lipidparameter und atherogener Index der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu $t_0$ , $t_3$ und $t_6$ .....	158
Tabelle-A VIII: Absolute Differenzen der Serum-Lipidparameter der drei Untersuchungsgruppen zwischen $t_0$ und $t_3$ sowie zwischen $t_0$ und $t_6$ .....	159

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	Arachidonsäure (20:4n-6)
ALA	$\alpha$ -Linolensäure
ANCOVA	Kovarianzanalyse (ANalysis of COVAriance)
ANOVA	Varianzanalyse (ANalysis Of VAriance)
Apo	Apolipoproteine
ATP	Adult Treatment Panel
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CE	Cholesterolester
CEPT	Cholesterolester-Transferprotein
CH <sub>2</sub>	Kohlenwasserstoff
CMR	Chylomikronen-Remnants
COMBOS	COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin
CRF	Case Report Form
d	Dichte
DAG	Diacylglyceride
DHA	Docosahexaensäure (22:6n3)
DIfE	Deutsches Institut für Ernährungsforschung
DPA	Docosapentaensäure (22:5n-3)
EE	Ethylester
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority)
EPA	Eicosapentaensäure
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition”
FABP	fettsäurebindendes Protein (fatty acid binding protein)
FATP	Fettsäuretransport-Protein (fatty acid transport protein)
FC	freies Cholesterol
FDA	Food and Drug Administration

FFQ	Verzehrhäufigkeits-Fragebogen (Food Frequency Questionnaire)
FFS	freie Fettsäure
FS	Fettsäure
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High Density Lipoprotein)
HL	hepatische Lipase
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HS	hoch sensitiv
ICH	International Conference of Harmonisation
IDL	Lipoprotein mittlerer Dichte (Intermediate Density Lipoprotein)
ISSFAL	International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids
ITT	Intention To Treat
K-EDTA	Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure
KHK	Koronare Herzkrankheiten
KS-Test	Kolmogorow-Smirnov-Test
LA	Linolsäure
LC	langkettig (long chain)
LCAT	Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase
LDL	Lipoprotein geringer Dichte (Low Density Lipoprotein)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPL	Lipoproteinlipase
Lyso-PL	Lysophospholipide
MAG	Monoacylglyceride
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger RiboNucleic Acid)
MUFA	einfach ungesättigte Fettsäure (Mono Unsaturated Fatty Acid)
n	Anzahl der Fälle
NCEP	National Cholesterol Education Program

p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAP	Phosphatidatphosphohydrolase
PL	Phospholipide
P-OM3	verschreibungspflichtige LC n-3 FS-Präparate (Prescriptional Omega-3)
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäure (Poly Unsaturated Fatty Acid)
R	Rest-Kohlenwasserstoffkette
RBC	Erythrozyten (Red Blood Cell)
RBCm	Erythrozytenmembranen (Red Blood Cell membranes)
RCT	randomisierte, placebo-kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
SC	kurzkettig (short chain)
sdLDL	kleine dichte Lipoproteine geringer Dichte (small dense Low Density Lipoproteins)
SFA	gesättigte Fettsäure (Saturated Fatty Acid)
<i>sn</i>	stereospecific numbering
SREBP	Sterol regulatory element binding protein
$t_0$	Basisuntersuchung (vor Interventionsbeginn)
$t_3$	Zwischenuntersuchung (nach drei Monaten der Intervention)
$t_6$	Abschlussuntersuchung (nach sechs Monaten der Intervention)
TAG	TriAcylGlyceride
TC	gesamt Cholesterol (Total Cholesterol)
vgl.	Vergleiche
vLC	sehr langkettig (very Long Chain)
VLDL	Lipoprotein sehr geringer Dichte (Very Low Density Lipoprotein)



# 1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind eine mögliche Folge der Atherosklerose und zählen zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen [Wang et al., 2009]. Zahlreiche Studien haben in den letzten 50 Jahren zur Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose bzw. ihrer Folgeerkrankungen beigetragen. So wurden im Rahmen der epidemiologischen Framingham-Studie, die seit 1948 in der Ortschaft Framingham (Massachusetts, USA) durchgeführt wird, prospektiv begünstigende Faktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ermittelt und unter anderem die Hypercholesterolämie (insbesondere erhöhte LDL-C-Spiegel) und ein niedriger HDL-C-Wert als kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert [Castelli, 1988; Castelli et al., 1986]. Auch ein erhöhter Triacylglycerid-(TAG-)Spiegel gilt als KHK-Risikofaktor [Nordestgaard et al., 2007]. Allgemein weisen etwa 70% der Patienten mit einer vorliegenden KHK eine Störung des Lipidstoffwechsels auf [Mathes and Thiery, 2005]. Die Senkung erhöhter LDL-C- und TAG-Spiegel stellt einen wichtigen Therapieansatz zur Prävention der Atherosklerose dar.

Bei der Behandlung von Hyperlipidämien werden zur Senkung erhöhter LDL-C-Werte 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-Co-A)-Reduktase-Hemmer (Statine) als Goldstandard eingesetzt [Davidson and Robinson, 2006]. Bei einer kombinierten Hyperlipidämie sind neben Cholesterolverwerten auch die TAG-Spiegel erhöht. Als adjuvante Therapie zu den Statinen können hier zur Senkung der TAG-Werte weitere Substanzen wie beispielsweise Fibrate, Nikotinsäure, Gallensäureaustauscherharze und langkettige omega-3 Fettsäuren (LC n-3 FS) angewendet werden [Dujovne et al., 2011].

Die Hypothese, dass LC n-3 FS einen senkenden Effekt auf die TAG-Konzentration im Serum haben und somit einen positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit ausüben, wurde in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts aufgestellt. Bang und Dyerberg ermittelten, dass Grönland-Inuit trotz einer fett- und cholesterolreichen Ernährung niedrigere Raten an Herzerkrankungen aufwiesen als eine Vergleichspopulation in Dänemark. Darüber hinaus stellten sie fest, dass die Ernährung dieser Inuit bemerkenswert hohe Mengen LC n-3 FS und vergleichsweise geringe Mengen n-6 FS enthielt [Dyerberg et al., 1978; Bang and Dyerberg, 1980; Dyerberg, 1986]. Zudem gab es größere Differenzen in den Serum-Lipiden zwischen den beiden Populationen. So hatten die Inuit z.B. niedrigere TAG-Spiegel und höhere HDL-C-Spiegel [Dyerberg et al., 1975]. Die aktiven Komponenten der fisch- und meeressäurereichen Nahrung der Inuit stellten dabei die LC n-3 FS Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) dar [Bronsgest-Schoute et al., 1981].

Seit 1996 sind besonders hochkonzentrierte LC n-3 FS als verschreibungspflichtige Präparate (*prescriptional omega-3*, P-OM3) zur Senkung erhöhter TAG-Spiegel und zur Sekundärprophylaxe nach einem Herzinfarkt zugelassen. Es besteht bezüglich der Senkung der TAG-Spiegel durch EPA+DHA ein Dosis-Wirkungszusammenhang [Musa-Veloso et al., 2010]. Die erhöhte Zufuhr von EPA+DHA aus Fisch oder Fischöl-Präparaten wird zudem von verschiedenen Institutionen und Expertengremien zum Erhalt der kardialen Gesundheit empfohlen, wobei noch Unklarheit bezüglich der Dosis besteht [Harris et al., 2009b].

In natürlicher Form liegen EPA und DHA überwiegend als TAG vor. In freiverkäuflichen LC n-3 FS-Supplementen, die zum großen Teil aus Fischöl hergestellt werden, liegen EPA und DHA produktionsbedingt meist entweder als re-veresterte TAG (rTAG) oder als EE vor. Wenige und vor allem heterogene Daten liegen zu der Frage vor, welche der beiden chemisch verschiedenen FS-Ester, rTAG oder EE, die bessere Bioverfügbarkeit für EPA+DHA aufweist und ob sich dieser mögliche Unterschied auch auf die Senkung erhöhter TAG-Spiegel auswirkt. Die meisten Untersuchungen zum Vergleich der Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS-rTAG und -EE hatten lediglich eine Dauer von bis zu 7 Wochen. In diesen Studien wurde als Zielparameter der EPA- und DHA-Gehalt der Plasmalipide erhoben, welcher allerdings nur zum Abbilden kurzfristiger Änderungen in der aufgenommenen FS-Zusammensetzung geeignet ist. Als Parameter für die langfristige EPA+DHA-Versorgung bietet sich hingegen der Gehalt dieser beiden LC n-3 FS in den Membranen von Erythrozyten (*red blood cell membranes*, RBCm) an, der häufig als Omega-3 Index bezeichnet wird.

Bis heute liegen keine Studienergebnisse zu der Frage vor, ob sich bei langfristiger EPA+DHA-Supplementierung durch entweder EE oder rTAG Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zeigen und ob sich diese möglichen Differenzen auch in den senkenden Effekten auf die TAG-Spiegel widerspiegeln. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, bei Patienten mit prävalenter und mit Statinen stabil behandelte Hyperlipidämie die Wirkung moderat dosierter LC n-3 FS aus rTAG und EE hinsichtlich ihrer Langzeit-Bioverfügbarkeit und der Wirkung auf Parameter des Lipidstoffwechsels zu vergleichen. Dies wurde in einer sechsmonatigen randomisierten, placebo-kontrollierten Interventionsstudie anhand des Omega-3 Index und ausgewählter Blutlipidspiegel untersucht.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Fettmetabolismus

In diesem Kapitel wird ein kurzer Einblick in den für diese Arbeit relevanten Teil des Fettstoffwechsels gegeben. Dazu wird die verwendete Struktur und Nomenklatur von Fettsäuren (FS) dargelegt, die Struktur von Triacylglyceriden (TAG) beschrieben und auf die Aufnahme von FS aus der Nahrung in den Organismus eingegangen. Daran schließt sich ein Kapitel zu Lipoproteinen an sowie eine kurze Einführung in den endogenen Lipoproteinstoffwechsel sowie dessen Störungen und Therapie.

#### 2.1.1 Struktur & Nomenklatur von Fettsäuren

FS sind Monocarbonsäuren und bestehen aus einer Kohlenwasserstoff-(CH<sub>2</sub>)-Kette, die fast immer unverzweigt vorliegt, und einer Carboxylgruppe. Unterschieden werden die FS hinsichtlich ihrer Länge und dem Auftreten von Doppelbindungen sowie deren Anzahl innerhalb der CH<sub>2</sub>-Kette. Man unterscheidet gesättigte FS (*saturated fatty acids*; SFAs) von einfach ungesättigten (monoenen) FS (*mono unsaturated fatty acids*; MUFAs) und mehrfach ungesättigten (polyenen) FS (*polyunsaturated fatty acids*; PUFAs) [Ratnayake, 2009]. Mit der Länge der CH<sub>2</sub>-Kette hängen physikochemische Eigenschaften der jeweiligen FS und FS-Ester zusammen [Childs et al., 2008]. In Abbildung 1 ist eine fünfmal ungesättigte FS mit 20 Kohlenstoffatomen, die für den Menschen semiessentielle Eicosapentaensäure (EPA), dargestellt.

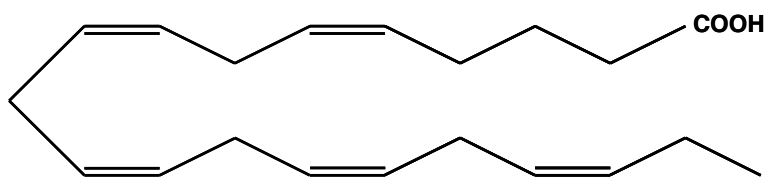


Abbildung 1: Struktur Eicosapentaensäure (20:5n-3)

Die PUFAs werden aufgrund ihrer Kettenlänge in drei Gruppen eingeteilt:

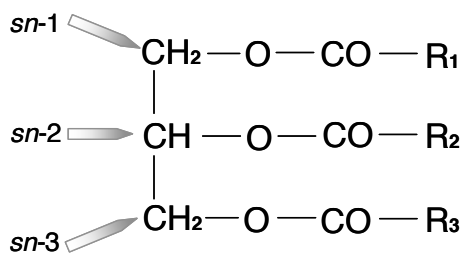
- Kurzkettige (*short chain*, SC) PUFAs: 19 oder weniger C-Atome
- Langkettige (*long chain*, LC) PUFAs: 20 bis 24 C-Atome
- Sehr langkettige (*very long chain*, vLC) PUFAs: 25 und mehr C-Atome

Es gibt unterschiedliche Kurzschreibweisen für FS, wobei häufig die Form C:D verwendet wird. Hierbei steht C für die Anzahl von Kohlenstoffatomen und D für die Anzahl an Doppelbindungen. In der Biochemie und den Ernährungswissenschaften wird häufig das 'n Minus'-System für die Benennung von natürlich vorkommenden *cis*-ungesättigten FS verwendet [Ratnayake, 2009]. Der Ausdruck 'n Minus' geht auf die Position der Doppelbindung zurück, die dem Methylende des Moleküls am nächsten ist [Holman, 1998]. In diesem System ist die Konfiguration der Doppelbindung nicht spezifiziert und es wird ausschließlich die Position der dem Methylende am nächsten stehenden Doppelbindung benannt. So wird die oben erwähnte EPA 20:5n-3 abgekürzt, da diese FS 20 Kohlenstoffatome sowie fünf Doppelbindungen aufweist, von denen die erste am dritten C-Atom, vom Methylende aus gezählt, zu finden ist. Diese Form der Abkürzung ist nur für natürlich vorkommende PUFAs anzuwenden, da diese meist *cis*-konfiguriert sind [Horn et al., 2005, S. 31]. Natürlich vorkommende PUFAs können in verschiedene Familien eingeteilt werden, je nachdem, an welcher Position der Kohlenstoffkette die erste Doppelbindung zu finden ist (n-1 bis n-12) [Ratnayake, 2009]. Zu den bedeutendsten dieser FS-Familien gehören die n-3 und n-6 FS, auf die in Kapitel 2.2 näher eingegangen wird.

Dem menschlichen Körper werden FS meist in Form von TAG zugeführt [Iqbal and Hussain, 2009; Goodman, 2010]. Die Grundlagen des chemischen Aufbaus von TAG werden im Folgenden kurz dargestellt.

### 2.1.2 Aufbau von Triacylglyceriden

TAGs gehören, wie auch die Monoacylglyceride (MAGs) und die Diacylglyceride (DAGs), zu den Glycerolipiden. Sie bestehen jeweils aus dem dreiwertigen Alkohol Glycerol und ein bis drei FS, die über Esterbindungen an den Alkohol gebunden sind. Jedes TAG-Molekül verfügt demnach über drei voneinander getrennte Positionen, an denen die FS gebunden werden. Diese Stellen werden durchnummeriert (*sn*-1, *sn*-2 und *sn*-3), wobei das Prefix *sn* für *stereospecific numbering* steht [Karupaiah and Sundram, 2007]. Die generelle chemische Struktur der TAG ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Triacylglycerides mit nummerierten Bindungsstellen (R<sub>1,3</sub>: sich anschließende CH<sub>2</sub>-Ketten mit Methylende; *sn*: *stereospecific numbering*)**

In den meisten Nahrungsfetten tierischen Ursprungs sind die SFAs vornehmlich in der *sn*-1-Position zu finden. In Samenölen sind PUFAs zu einem großen Teil in der *sn*-2-Position mit dem Glycerolmolekül verknüpft, während SFAs in der *sn*-1- und der *sn*-3-Position konzentriert und MUFAs relativ gleichmäßig verteilt sind. An der *sn*-2-Position sind auch hier meistens die PUFAs lokalisiert [Ratnayake, 2009]. In Lipiden aus dem Muskelfleisch von Fischen sind SFAs und MUFAs vorzugsweise in der *sn*-1- und *sn*-3-Position lokalisiert, wohingegen LC n-3 FS hochkonzentriert in der *sn*-2-Position und auch zu einem gewissen Anteil in der *sn*-3-Position vorkommen [Christensen et al., 1994]. Das Öl, welches aus Meeressäugern gewonnen wird, wie z.B. Robbenöl, besteht hingegen eher aus TAG, die eine Lokalisation der LC n-3 FS an den *sn*-1- und *sn*-3-Positionen zeigen [Bottino et al., 1967].

### 2.1.3 Stoffwechseln von Fett und Fettsäuren

Lipide werden dem Körper üblicherweise durch die Nahrung zugeführt, wobei der Hauptanteil mit rund 95% auf TAG entfällt. In geringerem Maße werden Lipide zudem in Form von Phospholipiden (PL; ~4,5%) und Sterolen aufgenommen [Niot et al., 2009].

Die Aufnahme von FS in den Körper ist von einem komplexen Prozess abhängig, bei dem Enzymaktivitäten und physikochemische Gegebenheiten ineinander greifen. Hierzu zählen:

- Emulgierung der Fette
- Verdauung der Fette durch spezifische Lipasen
- Aufnahme der Fettbestandteile in die Enterozyten
- Neusynthese von Fetten in den Enterozyten
- Intra- und extrazellulärer Transport der Fettbestandteile und Fette

#### 2.1.3.1 **Emulgierung und Lipolyse der aufgenommenen Fette**

Der erste Schritt, die Emulgierung der aufgenommenen Fette, findet im Magen statt. Hier werden größere Fetttröpfchen in kleinere Einheiten unterteilt. Dies erhöht die Interaktionsfläche zwischen den im wässrigen Milieu des Magens gelösten Lipasen und den nicht in Wasser löslichen Fetten. Der zweite Schritt, die Lipolyse durch spezifische Lipasen, beginnt ebenfalls im Magen, wobei die Effizienz des Prozesses sehr gering ist und im Wesentlichen erst im Duodenum bedeutsam wird. Durch die Aktivität der säurestabilen gastrischen und lingualen Lipasen können im Magen bereits erste kurze und mittellange FS an der *sn*-3- und *sn*-1-Position des TAG-Moleküls hydrolysiert werden [Mu and Høy,

2004]. PL und Sterole hingegen werden von diesen Lipasen nicht hydrolysiert [Reis et al., 2009; Phan and Tso, 2001]. Es entstehen so vornehmlich freie FS (FFS) und DAG [Armand et al., 1994]. Insgesamt werden durch die Aktivität der lingualen und gastralen Lipase lediglich bis zu 15% der aufgenommenen Fette hydrolysiert [Goodman, 2010]. Die geringen Mengen der schon im Magen freigesetzten kurzen und mittelkettigen FS sind teilweise in wässrigem Milieu löslich und können direkt absorbiert und dem Blutstrom zugeführt werden. FFS, MAG und DAG spielen zudem eine Rolle bei der weiteren Emulgierung der Nahrungsfette [Carey et al., 1983; Karupaiah and Sundram, 2007]. Das Ausbilden von Öl-in-Wasser-Emulsionen wird von den Bewegungen des Magens erleichtert. Die Emulsion wird zusätzlich mithilfe von PL verbessert und stabilisiert [Armand et al., 1994; Phan and Tso, 2001; Carey et al., 1983]. Dies reduziert das Aneinanderheften der Fettmoleküle, was die Anzahl der TAG erhöht, die nachfolgend im Darm der pankreatischen Lipase direkt ausgesetzt sind.

Im Darm angekommen lösen die emulgierten Acylglycerole Kontraktionen der Gallenblase und die Ausschüttung von Galle und Pankreassekret aus [Chandra and Liddle, 2009]. Die Gallensalze aus der Galle führen zu einer weiteren Emulgierung der Fette und verbessern die Lipolyse von PL und TAG [Friedman and Nylund, 1980]. Sie heften sich an die Emulsionspartikel, denen sie hiermit eine negative Ladung verleihen. Dies führt dazu, dass sich Colipasen an die Partikel binden, welche im Pankreassekret enthalten und für die Aktivität der Pankreaslipase obligatorisch sind [Lowe, 2002].

Das Pankreassekret ist für den wesentlichen Teil der Lipolyse notwendig. Es enthält mindestens drei lipolytische Enzyme: eine von der Colipase abhängige *sn*-1(3)-spezifische Pankreaslipase, eine Carboxylesterhydrolase (auch als Gallensalz-stimulierte Lipase bekannt) und die Phospholipase A2. Die Pankreaslipase hat eine hohe Umsatzrate (250 000 – 500 000 TAG-Moleküle pro Minute) und ist um das 100- bis 1000-fache effektiver, als es für die vollständige Hydrolyse der TAG im Duodenum notwendig wäre [Carey et al., 1983]. Ihre *sn*-1,3-Spezifität bewirkt, dass *sn*-1,2- und *sn*-2,3-DAG als Zwischenprodukte und *sn*-2-MAG als Endprodukte entstehen [Mu and Porsgaard, 2005]. Die relative Hydrolyserate hängt zudem stark von der Länge und dem Grad der Sättigung der FS im TAG-Molekül ab [Bottino et al., 1967]. Wenn die Einwirkdauer der Lipase nur sehr kurz ist, werden TAG-Moleküle, deren FS langkettig sind, nicht besonders effizient von der Pankreaslipase hydrolysiert [Yang et al., 1990b; Ikeda et al., 1995]. Dies ist allerdings von untergeordneter Bedeutung, da die Verweildauer der Fette im Darm sowie die Überkapazität der Pankreaslipase zu einer Hydrolyse nahezu aller FS in *sn*-1,3-Position und somit zu *sn*-2-MAG führen [Iqbal and Hussain, 2009]. Auch wenn eine Isomerisation von *sn*-2-MAG zu *sn*-1-MAG in wässrigem Medium stattfinden kann,

werden doch hauptsächlich *sn*-2-MAG absorbiert, da die Absorption wesentlich schneller abläuft als die Isomerisation [Phan and Tso, 2001].

Das Pankreassekret enthält die Phospholipase A<sub>2</sub>, welche die FS an der *sn*-2-Position von PL bzw. Phosphatidylcholin hydrolysiert und damit zur Bildung von *sn*-1-Lysophospholipiden (Lyso-PL) und FFS beiträgt [Borgstrom, 1974]. Aufgenommene Cholesterolester (CE) werden von der im Pankreassekret in geringerer Menge enthaltenen Carboxylesterhydrolase komplett in freies Cholesterol (FC) und FFS zerlegt [Arnesjö et al., 1969; Iqbal and Hussain, 2009]. Auch Ethylester (EE) und die fettlöslichen Vitamine A, D und E werden von der Carboxylesterhydrolase hydrolysiert [Carey et al., 1983].

### 2.1.3.2 Absorption von Fettsäuren

LC FS, *sn*-2-MAGs, Lyso-PLs und FC werden mit Gallensalzen und Lecithin, einem PL, welches in der Galle vorkommt, vermischt, um Mizellen zu bilden. Letztere sind polymolekulare Aggregate lipidartiger Elemente, deren hydrophile (polare) Anteile der Moleküle in Richtung des wässrigen Milieus gerichtet sind und deren hydrophobe Bereiche und Moleküle den Kern der Mizellen bilden [Phan and Tso, 2001]. In dem nicht-polaren Kern befinden sich auch Cholesterol und fettlösliche Vitamine. Die Mizellen sind sehr kleine Gebilde, die nur 1/100 des Durchmessers eines gewöhnlichen Emulsionspartikels aufweisen, wodurch sie leicht zwischen die Mikrovilli der Enterozyten gelangen und somit in sehr engen Kontakt mit der luminalen Zelloberfläche treten können [Armand et al., 1999].

Die verschiedenen Lipide und Lipidbestandteile können per Diffusion oder durch carriervermittelten Transport in die Enterozyten gelangen. FFS einer Kettenlänge von weniger als 12 C-Atomen können die Darmwand per Diffusion durchdringen, werden dann an Albumin gebunden und durch die Portal-Vene zur Leber transportiert, wo sie meist schnell oxidiert werden [Goodman, 2010]. Um das Darmlumen durch passive Diffusion zu verlassen, müssen die FS in sehr engen räumlichen Kontakt mit der Bürstensaummembran gebracht werden. Hierzu durchdringen die Mizellen die „*unstirred water layer*“, eine etwa 100  $\mu\text{m}$  dicke, wässrige Schicht auf der Enterozytenmembran [Iqbal and Hussain, 2009; Goodman, 2010]. In dem hier sauren Milieu werden die FS protoniert und können nachfolgend die Membran durchdringen [Korjamo et al., 2009]. Für den carriervermittelten Transport stehen das Fettsäuretransport-Protein (*fatty acid transport protein*, FATP), die Fettsäure-Translokase/CD36 (*fatty acid translocase*, FAT) und das plasmamembranständige fettsäurebindende Protein (*fatty acid binding protein*, FABP) zur Verfügung, von denen vermutet wird, dass sie besonders für die Absorption langkettiger FS von Bedeutung sind [Mansbach and Gorelick, 2007; Goodman, 2010].

### 2.1.3.3 Transport und Stoffwechsel von Fettsäuren im Körper

Im Enterozyten werden die FS von einem cytosolischen FABP zum endoplasmatischen Retikulum transportiert. Dort werden sie mit MAG wieder zu TAG verestert, wobei hierfür mit dem 2-MAG-Pathway und dem  $\alpha$ -Glycerophosphat-Pathway im Wesentlichen zwei unterschiedliche Stoffwechselwege in Betracht kommen. Ersterer ist für rund 80% der in den Enterozyten neusynthetisierten TAG verantwortlich. Im Unterschied zum 2-MAG-Syntheseweg, aus dem ausschließlich TAG hervorgehen, können durch den  $\alpha$ -Glycerophosphat-Syntheseweg neben TAG auch PL aufgebaut werden. Neusynthetisierte TAG werden mit CE, PL und Apolipoproteinen zu Chylomikronen kombiniert. Letztere gehören zu den so genannten Lipoproteinen, auf die im Folgenden kurz eingegangen wird.

Lipoproteine sind sphärische Partikel, die, variierend in Dichte und Größe, als Mikroemulsion im Plasma vorkommen. Sie bestehen aus einem unpolaren Kern, der sich zu unterschiedlichen Anteilen aus CE, TAG und anderen fettlöslichen Stoffen zusammensetzt, und aus einer Hülle, die aus polaren PL (hauptsächlich Lecithin und Sphingomyelin), FC, FFS, Apoproteinen und Kohlenhydrat-Estern gebildet wird. Die Proteine und polaren Lipide der Lipoproteinhülle verursachen Löslichkeit in wässrigem Medium. Die Hauptaufgabe der Lipoproteine besteht darin, Lipide zu transportieren und Lipidemulsionen zu stabilisieren. Durch die Aktivierung oder Hemmung von Enzymen regulieren die enthaltenen Apolipoproteine außerdem den Lipoproteinmetabolismus [Kostner und März, in: Schwandt et al., 2001, S. 13ff].

Lipoproteine lassen sich hinsichtlich ihrer Dichte ( $d$ ) und funktionellen Eigenschaften sowie der chemischen Zusammensetzung unterscheiden. Der Dichte nach lassen sie sich in fünf Klassen auftrennen:

- Chylomikronen ( $d < 1,00$  g/dl)
- Lipoproteine sehr geringer Dichte (*very low density lipoproteins* [VLDL],  $d < 1,01$  g/dl)
- Lipoproteine mittlerer Dichte (*intermediate density lipoproteins* [IDL],  $d < 1,02$  g/dl)
- Lipoproteine geringer Dichte (*low density lipoproteins* [LDL],  $d < 1,06$  g/dl)
- Lipoproteine hoher Dichte (*high density lipoproteins* [HDL],  $d < 1,12$  g/dl)



Der Zusammensetzung ihrer Apoproteine nach werden die Lipoproteine in Familien eingeteilt [Alaupovic et al., 1972]. Da allerdings meist mehrere Apoproteinklassen in den verschiedenen Lipoproteinen zu finden sind, gibt es nach dieser Einteilung eine hohe Anzahl an Lipoproteinen, die sich in Lipid- und Proteinquantität und -qualität unterscheiden. Da zudem durch permanenten Austausch einzelner Lipide und Apoproteine und durch Lipolyse eine ständige Veränderung der Partikel bedingt wird, muss die so vorgenommene Klassifizierung der Lipoproteine als Momentaufnahme betrachtet werden [Kostner und März, in: Schwandt et al., 2001, S. 9].

Bei den Chylomikronen bildet das ApoB-48 den wesentlichen Apoproteinanteil der Hülle, wobei auch AI, AII, AIV und ApoE in der Hülle zu finden sind. Die Chylomikronen verlassen die Enterozyten an der basolateralen Membran durch Exozytose und gelangen so in die Lymphbahn und von dort in den Blutkreislauf [Mansbach and Siddiqi, 2010]. In der Zirkulation vermittelt die endothelständige Lipoproteinlipase (LPL) die Hydrolyse von TAG [Nelson and Ackman, 1988] und damit die Freisetzung von FFS aus dem Kern des Lipoproteinpartikels. Die so frei gewordenen FS werden entweder von verschiedenen Organen (z. B. Muskulatur) als Energiequelle verwendet oder wieder zu TAG aufgebaut (z. B. in der Leber) und gegebenenfalls im Fettgewebe gespeichert. Die FFS können aber auch in Zellen als Membranbestandteile eingebaut werden und somit das FS-Profil der Zellen verändern. Durch die Hydrolyse der LPL kommt es zu einer fortschreitenden Verkleinerung der Chylomikronen, welche zudem durch Interaktion mit den Serum-Lipiden FFS und PL austauschen und weitere Apoproteine und Albumin absorbieren [Nelson and Ackman, 1988]. Das Endprodukt des Chylomikronenstoffwechsels sind Chylomikronen-Remnants (CMR), die nur noch einen kleinen Lipidkern enthalten und über ApoE als hochaffinen Liganden von der Leber über einen hepatischen CMR-Rezeptor aufgenommen werden [Havel, 2010]. Im eukalorischen Zustand katabolisiert die Leber die CMR und synthetisiert zudem TAGs aus Kohlenhydraten. So bildet sie Lipoproteine, die in die Blutbahn abgegeben werden [Nelson and Ackman, 1988].

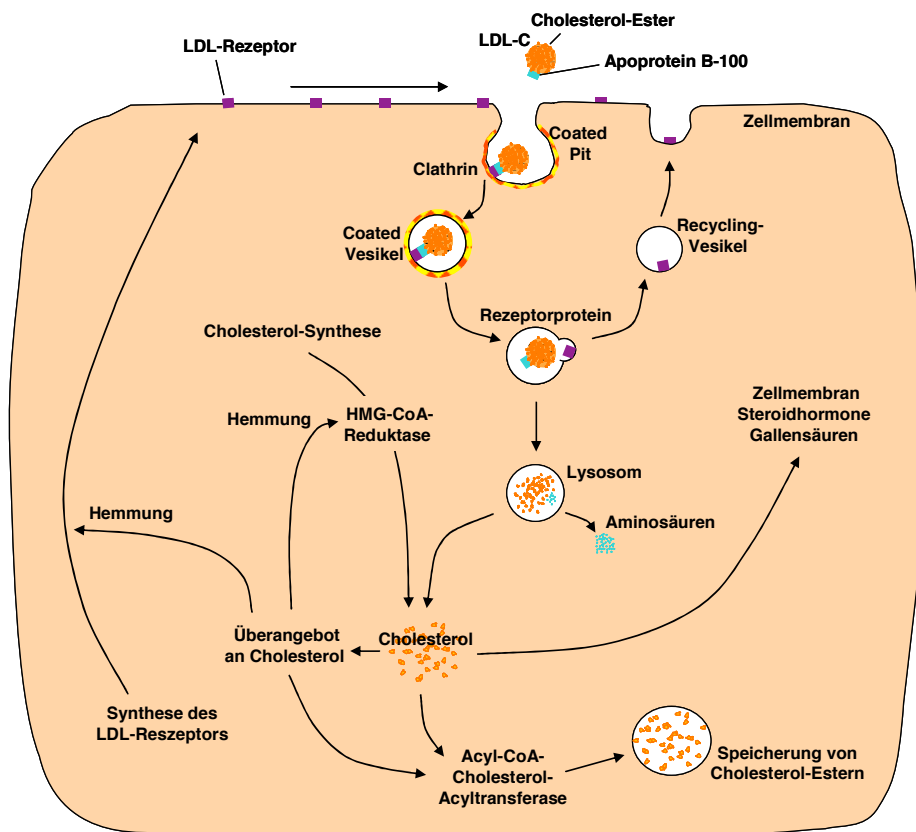
#### **2.1.4 Stoffwechsel der Lipoproteine**

Der Lipoproteinstoffwechsel beinhaltet die Synthese TAG-reicher VLDL in der Leber, welche in die Blutzirkulation abgegeben werden [Kwiterovich, 2000]. Die Hülle reifer VLDL enthält verschiedene Apolipoproteine: ApoB-100, ApoC-II, ApoC-III und ApoE [Sparrow and Gotto, 1980]. ApoB-100 und ApoE stellen Liganden für den LDL-Rezeptor dar [Dergunov and Rosseneu, 1994], ApoC-II wirkt als Cofaktor für die LPL [LaRosa et al. 1970] und ApoC-III inhibiert diese Lipase [Brown and Baginsky, 1972]. Ein Teil der TAG-Moleküle der VLDL wird durch die endothelständige LPL hydrolysiert, wodurch sich der Kern der VLDL verkleinert.

Der hierbei auftretende Membranüberschuss (bestehend unter anderem aus PL, FC, ApoC und ApoE) wird auf die HDL-Partikel übertragen [Mansbach and Siddiqi, 2010]. Die so entstandenen VLDL-Remnant-Partikel, oder auch IDL, sind folglich kleiner und dichter als VLDL und weisen ein leicht verändertes Apoproteinprofil auf [Kostner und März, in: Schwandt et al., 2001, S. 33]. Ein großer Teil dieser VLDL-Remnant-Partikel wird, vermittelt durch den LDL- oder einen Remnant-Rezeptor, direkt von der Leber wieder aus dem Blutkreislauf aufgenommen [Mathes and Thiery, 2005]. Der verbleibende Teil der IDL wird durch die hepatische Lipase (HL) weiter zu LDL abgebaut.

Die LDL-Partikel bestehen in ihrem Kern nur zu einem relativ geringen Anteil aus TAG und einem erheblichen Anteil aus CE. Sie enthalten lediglich ein ApoB-100 als Apolipoprotein in der Hülle [Havel, 2010]. LDL-Partikel werden über den LDL-Rezeptor aus der Zirkulation entfernt, wobei die Leber hier den größten Anteil übernimmt. Die Leber ist somit entscheidend für die Regulation des Blutcholesterol-Spiegels zuständig [Bays et al., 2008]. Eine negative Feedback-Kontrolle, die von dem Cholesterolbedarf der Zelle abhängt, reguliert die LDL-Rezeptor vermittelte Aufnahme von LDL in die Zelle (siehe Abbildung 3). Die LDL-Rezeptorproduktion wird in Zellen mit einer positiven intrazellulären Cholesterobilanz herunterreguliert und in Zellen, deren Cholesterolsynthese gehemmt ist, heraufreguliert [Kostner und März, in: Schwandt et al., 2001, S. 24ff].

**Abbildung 3: Zelluläre Feedback-Kontrolle der Aufnahme von LDL-Cholesterol (verändert nach <http://www.springerimages.com/Images/MedicineAndPublicHealth/2-AHD1701-08-004A>)**



Eine Hemmung der intrazellulären Cholesterolsynthese kann durch Inhibieren der HMG-CoA-Reduktase (z. B. durch Statine) erreicht werden [Davidson and Robinson, 2006]. Bei der hierdurch gesteigerten LDL-Rezeptorproduktion kann die Zelle ihre LDL-C-Aufnahme aus dem Plasma erhöhen. Die Folge ist ein Sinken der LDL-C-Plasmaspiegel [Reihner et al., 1990]. Werden LDL-Partikel nicht durch die LDL-Rezeptor-vermittelte Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation entfernt, dann können sie über einen nicht regulierten Weg, über so genannte Scavenger-Rezeptoren, aus dem Blut aufgenommen werden [Steinberg, 2005]. Hierzu müssen die LDL-Partikel vorerst enzymatisch modifiziert oder durch Sauerstoffradikale oxidiert werden. Die Aufnahme von derart veränderten LDL-Partikeln über den nicht regulierten Weg kann über Makrophagen, die CE aufnehmen und sich zu so genannten Schaumzellen verändern, entscheidend zur Entstehung und Progression atherosklerotischer Plaques beitragen [Cullen et al., 2005].

Lipoproteine hoher Dichte, die HDL, werden von der Leber und dem Darm als Vorstufen (discoidale nascente HDL) in die Zirkulation abgegeben und sind für den reversen Cholesteroltransport von den extrahepatischen Geweben zur Leber verantwortlich [van der Velde, 2010; Berrougui et al., 2007]. Eine weitere Quelle von HDL sind Membrankomponenten, die nach der Hydrolyse von TAG aus den Chylomikronen und den VLDL im Überschuss auftreten. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Apolipoproteinanteile werden HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub> und HDL<sub>3</sub> unterschieden [Rizzo et al., 2009]. Die Funktion der nascenten HDL-Partikel besteht darin, im Plasma an die von der Leber sezernierte Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase (LCAT) zu binden, welche die Veresterung FFS des HDL-Lecithins mit Cholesterol von Organ- oder Gewebeerflächen katalysiert. Das auf diese Weise gebundene Cholesterol kann in den herangereiften HDL<sub>2</sub>- und HDL<sub>1</sub>-Partikeln zur Leber transportiert und hier weiter metabolisiert werden [Watts and Burnett, 2004].

#### **2.1.4.1 Störungen des Lipoproteinstoffwechsels**

Störungen im Lipoproteinstoffwechsel können zu so genannten Dyslipidämien führen. Man unterscheidet diese in Hyperlipidämien und Hypolipidämien. Hyperlipoproteinämien lassen sich durch die erhöhten Lipoproteinkonzentrationen im Serum charakterisieren. Ebenfalls zu den Hyperlipidämien zählt die Hypertriacylglyceridämie. Bereits in den 60er Jahren unterschied Fredrickson die Veränderungen der Lipoproteinfraktionen in fünf verschiedene Typen (I-V). Diese Typisierung basierte auf dem phänotypischen Erscheinungsbild und wird bei der Beschreibung von Hyperlipidämien heute noch verwendet. Sie berücksichtigt allerdings nicht die HDL-Cholesterol Fraktion, die sich hinsichtlich atherosklerotischer Gefäßerkrankungen prognostisch günstig auswirkt.

Die Ursachen einer Hyperlipidämie können primär oder sekundär sein. Sekundäre Hyperlipidämien sind durch exogene Faktoren wie Ernährung, Übergewicht, Alkohol und Medikamente oder durch endokrinologische oder andere Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose und chronische Nierenerkrankungen bedingt. Den primären Hyperlipidämien liegen Enzym-, Rezeptor- oder Apolipoproteinsynthesedefekte zugrunde, die genetische Ursachen haben [Assmann and Schulte, 1988].

Die Konzentrationen im Serum für das gesamt Cholesterol (total Cholesterol; TC) und die TAG sind geschlechts- und altersabhängig. Der durchschnittliche TC-Spiegel bei Frauen liegt geringfügig höher als bei Männern [Assmann and Schulte, 1988].

#### **2.1.4.2 Hyperlipidämien als Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen**

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind eine mögliche Folge der Atherosklerose und zählen zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen [Wang et al. 2009]. In den letzten 50 Jahren wurden zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt, die zur Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose bzw. ihrer Folgeerkrankungen beitrugen. Allen voran sei die Framingham-Studie genannt, die seit 1948 in der Ortschaft Framingham, Massachusetts, USA durchgeführt wird. Über Jahrzehnte hinweg wurden und werden dort weit über 5000 Männer und Frauen beobachtet, so dass begünstigende Faktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen herausgestellt werden konnten. Durch diese Studie wurden unter anderem die Hypercholesterolämie und ein niedriger HDL-C-Wert als kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert [Castelli, 1988; Castelli et al., 1986]. Generell weisen etwa 70% der KHK-Patienten eine Störung des Lipoproteinstoffwechsels auf [Mathes and Thiery, 2005]. In der Folge solcher Befunde wurden Richtwerte für Lipide und Lipoproteine im Plasma etabliert (vgl. Tabelle 1).

Ein erhöhter TC-Spiegel wird als wichtiger atherosklerotischer Risikofaktor eingestuft [NCEP, 2002]. Eine dauerhafte Senkung des TC-Spiegels bewirkt – Ergebnissen aus Interventions- und prospektiven Kohortenstudien zufolge – eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos sowie kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität [Pedersen et al., 2004; Law et al., 1994]. Ein erhöhter LDL-C-Wert hat sich als wichtigster KHK-Risikofaktor etabliert [NCEP, 2002; Brunzell et al., 2008]. LDL-C-Spiegel  $>3,4$  mmol/l gelten als „grenzwertig“<sup>1</sup>. Als besonders kritisch werden LDL-C-Werte  $>4,1$  mmol/l in Verbindung mit niedrigen HDL-C-Werten ( $<1,0$  mmol/l bei Frauen bzw.  $<0,9$  mmol/l bei

---

<sup>1</sup> In der vorliegenden Arbeit werden die Lipidparameter in mmol/l angegeben. Zur Umrechnung wurden, wenn notwendig, folgende Faktoren herangezogen: Für TC, LDL-C und HDL-C: 1 mmol/l = 38,7 mg/dl; für TAG: 1 mmol/l = 87,5 mg/dl [<http://www.mh-hannover.de/umrechnung.html?&MP=175-8345>]

Männern) (vgl. Tabelle 1) eingestuft. Ebenso gilt der Quotient aus LDL-C und HDL-C, der Atherogene Index<sup>2</sup>, als Prädiktor für durch Dyslipidämie verursachte KHK [Kannel, 1985]. Der wünschenswerte Bereich für diesen Parameter liegt unterhalb von 3,6 [Hahn et al., 2006]. Ein erhöhter TAG-Spiegel gilt ebenfalls als eigenständiger KHK-Risikofaktor [Nordestgaard et al., 2007; Assmann et al., 1997; Sarwar et al., 2010; Hokanson and Austin, 1996]. Die Senkung des TAG-Spiegels geht demnach mit einer Senkung des KHK-Risikopotentials einher.

**Tabelle 1: Risikobewertung der Lipidfraktionen im Serum (modifiziert nach NCEP, 2002 und De Backer et al., 2003)**

Lipidparameter	Wünschenswert	Grenzwertig	Erhöhtes Risiko
TC [mmol/l]	<5,2	5,2 - 6,1	≥6,2
LDL-C [mmol/l]	<3,4	3,4 - 4,0	≥4,1
HDL-C [mmol/l]			
Frauen	>1,0		≤1,0
Männer	>0,9		≤0,9
TAG [mmol/l]	<1,7		≥1,7

### 2.1.4.3 Therapie von Hyperlipidämien

Eine Behandlung von Hyperlipidämien ist eine der wichtigsten Strategien zur Prävention kardiovaskulärer Mortalität. Eine Reduktion der LDL-C- und non-HDL-C-Spiegel (TC abzüglich HDL-C) ist bei Patienten mit Hyperlipidämie Ziel verschiedener Therapiemaßnahmen. Hierzu gehören primär die Anpassung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten und sekundär die pharmakotherapeutischen lipidsenkenden Maßnahmen. Bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie, die neben erhöhten Cholesterolverwerten auch erhöhte TAG-Spiegel zeigen, wird in der Pharmakotherapie auf eine Senkung beider Blutlipidwerte abgezielt.

Der Einfluss der Ernährung auf den TC- und LDL-C-Spiegel wurde in einigen epidemiologischen Studien ermittelt [Keys, 1970, Shekelle et al., 1981, Lewis et al., 1978]. Es stellte sich heraus, dass der Anteil der SFAs und des Cholesterols in der Nahrung positiv und die Aufnahme von PUFAs negativ mit der Höhe der Cholesterolkonzentration im Plasma korrelierten. Zudem zeigte sich ein direkter Zusammenhang der Menge an aufgenom-

<sup>2</sup> Der Atherogene Index wird in der hier vorliegenden Arbeit als LDL-C [mmol/l] dividiert durch HDL-C [mmol/l] definiert.

menen SFAs und Cholesterol mit einem erhöhten Risiko für KHK. Eine groß angelegte prospektive Kohortenstudie, die Nurses Health Study, untersuchte an über 80.000 gesunden Frauen u. a. den Einfluss des Ernährungsverhaltens auf das Brustkrebsrisiko, die kognitive Funktion sowie auf die Inzidenz der KHK. Es ergab sich, dass einer KHK durch den Ersatz von SFAs in der Ernährung durch MSFAs und PUFAs vorgebeugt werden kann [Hu et al., 1997]. Durch Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass eine cholesterolarme, vegetarische Kost, deren Anteil an PUFAs erhöht und an SFAs erniedrigt war, zum einen die TC-Spiegel senken sowie den HDL-C-Spiegel im Plasma erhöhen, und zum anderen die Sklerose der Koronargefäße zum Stillstand bzw. zur Regression bringen konnte [Arntzenius et al., 1985].

Verschiedene Institutionen haben aufgrund solcher Forschungsergebnisse Empfehlungen für eine cholesterolarme (<300 mg/d), fettreduzierte Kost ausgesprochen, in der möglichst SFAs durch MUFAs und PUFAs ersetzt werden und der Ballaststoffanteil erhöht werden sollen [Grundy et al., 2004; NCEP 2002; Pearson et al., 2002]. Zudem soll bei einer Hypertriacylglyceridämie der Alkoholkonsum minimiert und der Verzehr von ballaststoffreichen Kohlenhydratträgern angestrebt werden. Generell wird eine erhöhte körperliche Aktivität von wöchentlich mindestens drei 30-minütigen Aktivitätseinheiten moderater Intensität (40-75% der maximalen Herzfrequenz) sowie eine Gewichtsreduktion bei einem BMI von >25 mit erhöhtem Bauchumfang empfohlen [De Backer et al., 2003; [http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com\\_content&task=view&id=22&Itemid=51#1\\_3\\_3](http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#1_3_3); Pearson et al., 2002].

Gelingt es nicht, die als erhöht bzw. als erniedrigt geltenden Lipidspiegel maßgeblich durch Änderungen im Lebensstil zu verbessern, stehen verschiedene medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. Zu diesen zählt vorrangig die Behandlung mit Statinen, die zu einer signifikanten KHK-Risikoreduktion beiträgt [Pedersen et al., 1994; Tenenbaum et al., 2008]. Statine verringern den LDL-C-Spiegel durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, welche die Cholesterolsyntheserate reguliert (vgl. Kapitel 2.1.4). Durch diese Hemmung werden in der Leber weniger LDL-C-Partikel synthetisiert, was zur Folge hat, dass die Aufnahme von Cholesterol durch die Leber durch eine Erhöhung der LDL-Rezeptordichte verbessert wird [Bays et al., 2008].

Andere Therapiemaßnahmen zielen auf alternativen Wegen auf eine Senkung erhöhter Blutlipidparameter ab. Bei Patienten mit kombinierten Hyperlipidämien kommen zur weiteren Senkung von Plasmalipiden, insbesondere der TAG-Spiegel, Fibrate, Nikotinsäure, Gallensäureaustauscherharze, Ezetimibe, CETP-Hemmer und LC n-3 FS zum Einsatz [Watts and Karpe, 2011; Tenenbaum et al., 2008].

## 2.2 n-3 Fettsäuren

Die LC n-3 FS EPA und DHA haben vielfältige Wirkungen im menschlichen Körper, da sie die Zellfunktionen über verschiedene Mechanismen beeinflussen können. Dem menschlichen Organismus fehlen Enzymsysteme, die in FS eine Doppelbindung zwischen dem Methylen- und dem 9. Kohlenstoffatom einfügen können [Plourde and Cunnane, 2007; Nakamura and Nara, 2004], weshalb die n-3 FS ALA und die n-6 FS LA zu den essentiellen FS gehören [Burr and Burr, 1929 & 1930; Russo, 2009; Harnack et al., 2009; Mead, 1981]. Da der Körper aus der als absolut essentiell geltenden, kurzkettigen n-3 FS ALA über mehrere enzymatische Desaturierungs- und Elongationsschritte LC n-3 FS synthetisieren kann, werden EPA und DHA häufig als semiessentiell bezeichnet [Bezard et al., 1994].

### 2.2.1 Funktionen von n-3 Fettsäuren

Als integrale Bestandteile von Zellmembranen verändern EPA und DHA die physikalischen Eigenschaften der Membranen. Dies beeinflusst die Aktivität von Membranproteinen wie Rezeptoren, Transportproteinen, Ionenkanälen und Enzymen [Pauwels and Kostkiewicz, 2008; Calder and Yaqoob, 2009]. Zudem haben sie Effekte auf die Signalwege der Zellen, die zu einer Veränderung der Aktivierung von Expressionsfaktoren und folglich der Genexpression führen [Schoonjans et al., 1996; Sampath and Ntambi, 2004; Miles and Calder, 1998]. EPA und DHA regulieren darüber hinaus die Biosynthese bestimmter Oxylipine, wie beispielsweise der Eicosanoide. So führt ein erhöhter Spiegel dieser n-3 FS zu einer reduzierten Produktion von aus Arachidonsäure (AA; 20:4n-6) synthetisierten Eicosanoiden [Li et al., 1994], welche als entzündungsfördernd gelten. EPA selbst dient hingegen als Substrat für die Synthese von eher entzündungshemmenden Eicosanoiden [Calder, 2008]. Eine weitere Familie von Lipidmediatoren, die aus EPA und DHA synthetisiert werden, wurde um das Jahr 2000 herum von Serhan spezifiziert. Diesen so genannten Resolvinen und Protektinen konnten in Zellkulturen und Fütterungsstudien an Tieren unter anderem anti-inflammatorische sowie immunmodulierende Eigenschaften nachgewiesen werden [Serhan et al., 2000a & 2000b].

Die beschriebenen Wirkungsweisen von EPA und DHA führen zu einer Reihe von metabolischen Effekten, die eine Auswirkung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren mit sich bringen. Hierzu zählen insbesondere blutdrucksenkende Effekte [Geleijnse et al., 2002; Lungershausen et al., 1994; Cicero et al., 2009], eine verringerte Thrombozytenaggregation [Tremoli et al., 1995, Adkins and Kelley, 2010; Phang et al., 2010], die

Senkung der Plasma-TAG-Spiegel [Harris, 1996a; Balk et al., 2006; Hartweg et al., 2009; Eslick et al., 2009], verbesserte vaskuläre Funktion [Nestel et al., 2002] und eine Reduzierung von Arrhythmien [Leaf, 2007; Raitt et al., 2005] und Vorhofflimmern [Mozaffarian et al., 2004]. Zudem haben EPA und DHA eine antiinflammatorische Wirkung [Calder, 2006]. Auf die Wirkung von LC n-3 FS auf die Blutlipidwerte und die derzeitige Studienlage wird in Kapitel 2.2.8 näher eingegangen. Durch eine erhöhte Aufnahme von EPA+DHA und die damit in Zusammenhang gebrachte positive Beeinflussung von kardiovaskulären Risikofaktoren ist eine Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu verzeichnen [Calder, 2004; GISSI-Prevention Investigators, 1999; Burr et al., 1989; Mozaffarian and Rimm, 2006]. Die Studienergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Zudem liegen auch Reviews vor, die einen insgesamt mangelnden Effekt von EPA+DHA auf verschiedene Outcomes zum Ergebnis hatten und deutlich machen, dass die derzeitige Datenlage für eine klare Empfehlung zu einer erhöhten LC n-3 FS-Aufnahme für viele Endpunkte noch nicht ausreichend ist [Leon et al., 2008; Hooper et al., 2004].

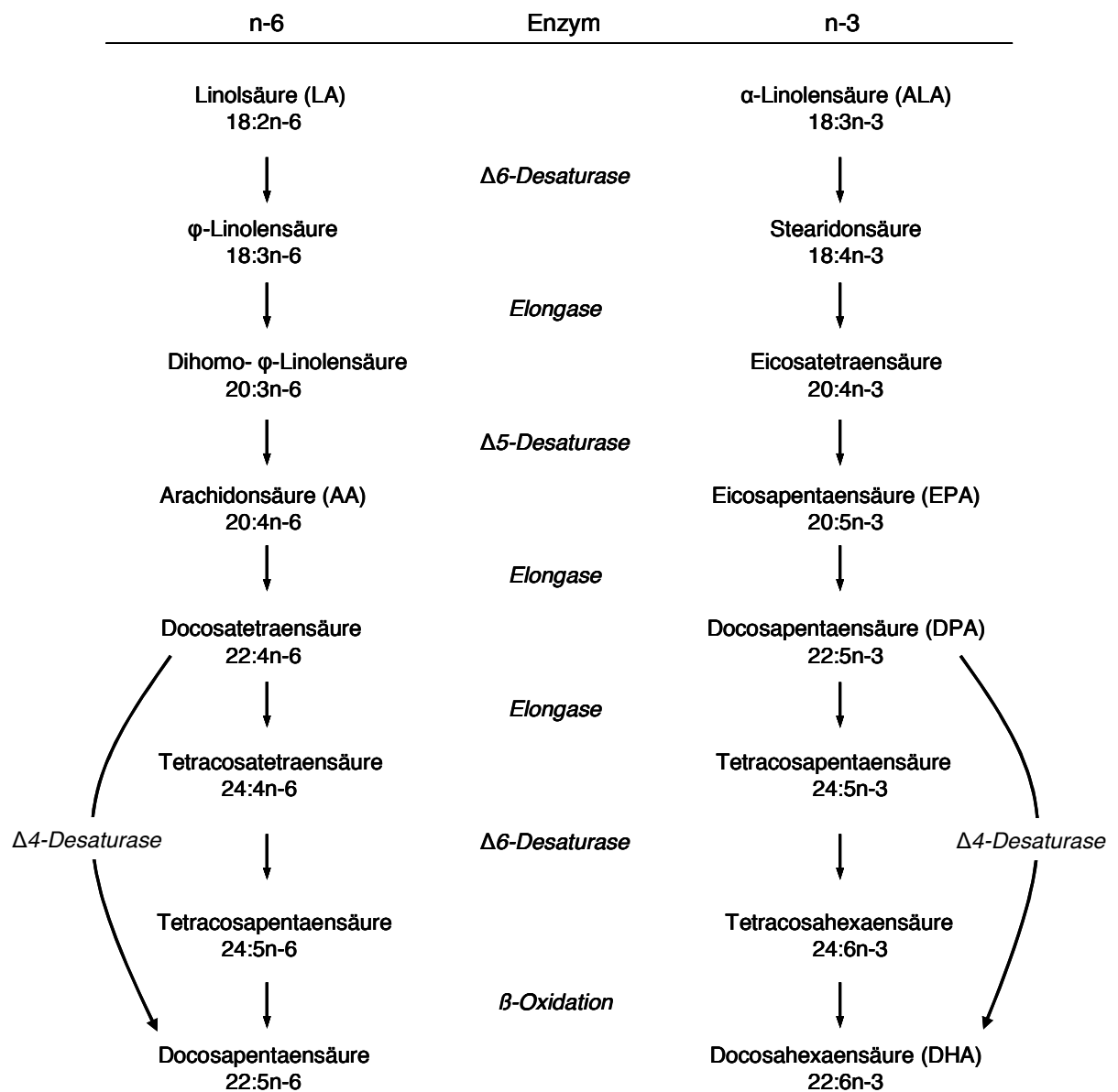
### **2.2.2 Konversion von LA und ALA zu langkettigen n-3 und n-6 Fettsäuren**

Im Folgenden wird die Metabolisierung der SC n-3 FS ALA und n-6 FS LA zu LC n-3 und n-6 FS beschrieben. In Abbildung 4 ist dieser Prozess schematisch dargestellt.

Der erste Schritt der Konversion von LA und ALA beinhaltet eine Desaturierung an deren  $\Delta 6$ -Position durch die  $\Delta 6$ -Desaturase. Produkte aus dieser Reaktion sind die  $\phi$ -Linolensäure (18:3n-6) und die Stearidonsäure (18:4n-3), die als Substrate für die Elongation zu LC n-3 FS und LC n-6 FS dienen. Dieser erste ist der limitierende Schritt der Konversion: Zum einen ist die Affinität der  $\Delta 6$ -Desaturase für ALA höher als für LA [Miles and Calder, 1998], zum anderen kann eine vermehrte LA Aufnahme und die dadurch erhöhte LA-Konzentration in den Geweben auch zu einer höheren Konversion von SC n-6 FS zu LC n-6 FS führen. Auf die erste Desaturierung folgt eine Elongation um zwei Kohlenstoffatome mit Hilfe der Elongase und danach eine weitere Desaturierung an der  $\Delta 5$ -Position durch die  $\Delta 5$ -Desaturase. Die Produkte dieser Reaktionen sind AA (20:4n-6) bzw. EPA (20:5n-3). Im nächsten Schritt werden AA und EPA wiederum durch Elongasen um 2 Kohlenstoffatome zu 22:4n-6 und 22:5n-3 (Docosapentaensäure, DPA) verlängert [Bezard et al., 1994]. Lange Zeit wurde angenommen, dass bei der Konversion zu DHA ausschließlich eine  $\Delta 4$ -Desaturase in den finalen Schritt involviert ist, die zu einer direkten Desaturierung der DPA zu DHA führt. Mittlerweile ist allerdings bekannt, dass ein weiterer Weg, der eine zusätzliche Elongation zu 24:4n-6 und 24:5n-3 beinhaltet, möglich ist [Voss et al., 1991]. Diese C24 PUFAs werden dann von der  $\Delta 6$ -Desaturase mit einer weiteren Doppelbindung versehen, so dass 24:5n-6 und 24:6n-3 vorliegen. Es handelt sich hierbei um die gleiche Desaturase, die auch LA und ALA desaturiert [Burdge and Calder, 2005].



DHA wird dann durch einen Durchlauf der  $\beta$ -Oxidation gewonnen, wobei eine Kettenverkürzung um zwei Kohlenstoffatome stattfindet [Voss et al., 1991]. Aus 24:5n-6 wird auf die gleiche Weise 22:5n-6 hergestellt. Die  $\Delta$ 5-Desaturase und die darauf folgenden Schritte kommen nur bei Tieren, nicht aber bei Pflanzen vor. Aus Abbildung 4 wird zudem ersichtlich, dass die gleichen Enzyme bei der Metabolisierung von ALA und LA zum Einsatz kommen und somit eine Konkurrenz zwischen den beiden Substraten besteht.



**Abbildung 4: Metabolisierung von Linolsäure (LA) und  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) zu langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (modifiziert nach Poudyal et al., 2011).**

Die Effizienz der Konversion von ALA ist sehr gering [Plourde and Cunnane, 2007] und zudem von verschiedenen Faktoren wie Geschlecht, Alter und dem Verhältnis der Aufgenommenen Mengen an n-3 und n-6 FS abhängig. Ein erhöhter ALA Konsum führt zwar zu einem leichten Anstieg von EPA und der DPA, der Anstieg von DHA ist aber sehr gering

bzw. nicht nachzuweisen [Burdge and Calder, 2005; Egert et al., 2009; Brenna et al., 2009].

### 2.2.3 Essentielle und semiessentielle Fettsäuren in Nahrungsquellen

Da n-3 FS und ihre Metabolite eine wichtige Rolle für verschiedene Funktionen im menschlichen Körper spielen, müssen sie mit der Nahrung aufgenommen werden. Der n-3 FS-Anteil grünblättriger Nahrungsmittel ist mit >50% ALA sehr hoch, wobei der absolute Fettgehalt hier so gering ist, dass solche Nahrungsmittel für die Versorgung mit n-3 FS als eher unbedeutend angesehen werden müssen [Calder and Yaqoob, 2009]. Einige Samen und Nüsse sowie deren Öle enthalten höhere Mengen der essentiellen n-3 FS, aber auch einen höheren Gehalt der n-6 FS LA. Die Versorgung mit LA liegt in vielen Regionen der Erde beim 5 bis 20-fachen der ALA-Versorgung [Burdge and Calder, 2006]. ALA und LA können zu einem gewissen Anteil in die längerkettigen n-3 FS EPA und DHA bzw. AA (20:4n-6) konvertiert werden (siehe Kapitel 2.2.2).

Direkte Quellen für EPA und DHA sind vor allem Fisch und in gewissem Maße Krustentiere. Bei diesen marinen Tieren akkumulieren sich die LC n-3 FS in Fett- und Muskelgewebe durch den Verzehr von Algen, die als Primärproduzenten am Anfang der Nahrungskette stehen [Brunner et al., 2009]. Einen besonders hohen Gehalt der beiden LC n-3 FS haben fettreiche, im Kaltwasser vorkommende Fische wie Lachs, Makrele und Hering. Der Gehalt an EPA und DHA kann je nach Nahrung der Fische, Jahreszeit und Wassertemperatur sehr unterschiedlich hoch sein [Calder and Yaqoob, 2009]. Allerdings sollte möglichst auf EPA und DHA-Quellen zurückgegriffen werden, die frei von Methyl-Quecksilber sind, da letzteres mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist [Mozaffarian and Rimm, 2006; Tenenbaum et al., 2008]. In Tabelle 2 ist der EPA+DHA-Gehalt einiger Speisefische aufgeführt.

**Tabelle 2: Menge an EPA und DHA in 100 g Fisch [verändert nach Kris-Etherton et al., 2009 und Mozaffarian and Rimm, 2006]**

<b>Fisch (Familie)</b>	<b>EPA+DHA [mg]</b>
Makrele ( <i>Scombridae</i> )	2300
Hering ( <i>Clupeidae</i> )	2014
Lachs, wild ( <i>Salmonidae</i> )	1420
Forelle ( <i>Salmonidae</i> )	935
Kabeljau ( <i>Gadidae</i> )	180

#### 2.2.4 Zufuhrempfehlungen

Allgemeine Empfehlungen für eine ausreichende EPA- und DHA-Versorgung sind aufgrund der noch mangelhaften Studienlage schwer auszusprechen [Harris et al., 2009b]. Basierend auf Schätzwerten liegen dennoch einige Zufuhrempfehlungen für PUFAs vor, die als vorläufige Richtwerte angesehen werden können. Zu unterscheiden sind hierbei die Präventionsziele, für die die jeweilig empfohlenen FS-Mengen gelten.

Die DGE empfiehlt zur Verhinderung von Mangelsymptomen eine tägliche ALA-Aufnahme von 0,5% und zur Prävention der KHK eine tägliche Aufnahme von 7% der Nahrungsenergie [DACH Referenzwerte, 2000]. Die WHO [2003] rät zur Prävention der KHK zu einer n-3 FS-Zufuhr von 1-2% der Nahrungsenergie täglich. Von der ISSFAL [International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, 2004] werden zur Primärprävention von KHK entweder eine Zufuhr von 0,7% der täglich aufgenommenen Energie als ALA oder 500 mg EPA+DHA pro Tag empfohlen. Eine Zufuhrempfehlung von 250-500 mg EPA+DHA pro Tag für die primäre und sekundäre Prävention der KHK war Ergebnis des Symposiums „Prevention and Treatment of CHD with n-3 Fatty Acids“ [Deckelbaum et al., 2008]. Die gleiche Aufnahmeempfehlung wurde nach einem Workshops herausgegeben, der sich mit der täglich aufzunehmenden Menge an n-3 FS zur Risikoreduktion von KHK beschäftigte [Harris et al., 2009]. Die American Heart Association (AHA) empfiehlt zur Primärprävention einen wöchentlichen Verzehr von zwei Fischmahlzeiten, von denen eine fettreichen Fisch enthalten soll. Zur Sekundärprävention von KHK werden 1 g, bei Hypertriacylglyceridämie 2-4 g EPA+DHA täglich empfohlen [Kris-Etherton et al., 2003 & 2009; Lichtenstein, 2006; Krauss et al., 2000]. Darüber hinaus gab die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) im März 2010 ernährungsbezogene Empfehlungen heraus, die eine tägliche Aufnahme von 250 mg zum Erhalt der kardialen Gesundheit und zur Beibehaltung normaler Nüchtern-TAG-Spiegeln eine tägliche Aufnahme von 2000 mg EPA und/oder DHA vorsehen [<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1796.pdf>].

Bis auf die tägliche Höchstdosis von 4 g, die nur für Patienten mit Hypertriacylglyceridämie gelten, liegen die genannten Zufuhrempfehlungen unter der von der US FDA 2004 ausgesprochenen täglichen Menge von 3 g EPA+DHA, die noch als unbedenklich angesehen wird [GRAS-List, Food and Drug Administration, 2004; <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-IMPACT/2004/January/Day-15/i811.htm>].

Auffällig ist, dass in keiner der genannten Zufuhrempfehlungen die chemische Form eine Rolle spielt, in welcher die FS dem Körper zugeführt werden sollen. Von einer vergleichbaren Bioverfügbarkeit der FS aus unterschiedlichen Nahrungsquellen oder Supplementen wird demnach ausgegangen.

### **2.2.5 Status der Versorgung mit n-3 Fettsäuren**

Die Aufnahme von n-3 FS liegt in vielen Teilen der Welt allerdings deutlich unterhalb der empfohlenen Mengen (vgl. 2.2.4), und sie werden zudem im Wesentlichen in Form von ALA aufgenommen [Calder and Yaqoob, 2009; Welch et al., 2010]. Untersuchungen zufolge, die im Rahmen der "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC) an zwei deutschen Kohorten in der Zeit von 1996 bis 1998 zum Ernährungsverhalten bei Frauen im Alter von 35-64 Jahren und Männern im Alter von 40-64 Jahren durchgeführt wurden, wird die durchschnittliche Aufnahme von EPA und DHA für Frauen auf 215 mg/d und für Männer auf 315 mg/d geschätzt [Linseisen et al., 2003]. Nach Egert et al. [2009] liegt die geschätzte Aufnahme von ALA, EPA und DHA in den meisten europäischen Ländern und den USA bei 1300 - 1700 mg/d (ALA) und bei 100 - 200 mg/d (EPA+DHA).

Der Bundesgesundheitsurvey, der 1998 erhoben wurde, hat nach Bauch et al. [2006] ergeben, dass der Verzehr von EPA+DHA aus der Nahrung bei 18- bis 24-jährigen Männern durchschnittlich 232 mg/d beträgt und bei Frauen 127 mg/d. Für die 45- bis 54-Jährigen liegt die Aufnahme mit 295 mg/d (Männer) und 207 mg/d (Frauen) etwas höher. Nach den Ergebnissen des Surveys ist Fisch mit 68% die häufigste Quelle für LC n-3 FS [Mensink and Beitz, 2004].

### **2.2.6 Untersuchung des EPA-DHA-Versorgungsstatus: Der Omega-3 Index**

Zur Ermittlung des Versorgungsstatus einer Person mit EPA und DHA eignet sich der Gehalt dieser LC n-3 FS in den Membranen der Erythrozyten (*red blood cell membranes*, RBCm), der häufig als Omega-3 Index bezeichnet wird. Im folgenden Abschnitt wird dieser Parameter näher dargestellt.

Die Supplementierung mit LC n-3 FS erhöht den relativen Anteil an EPA und DHA in den Membranen der RBC [Brown et al., 1991a]. 1995 haben Siscovick et al. als eine der ersten Arbeitsgruppen im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie nachweisen können, dass ein solch erhöhter Anteil an EPA und DHA in den RBCm mit einem reduzierten Risiko für den plötzlichen Herztod assoziiert ist [Siscovick et al., 1995]. Der Anteil von EPA+DHA in den RBCm ist ein Marker für die Langzeitversorgung eines Menschen mit diesen LC n-3 FS [Glatz et al., 1989; Katan et al., 1997; Cao et al., 2006; Harris and Thomas, 2010]. Insbesondere DHA wird stabil in die innere Membran der RBC eingelagert und verbleibt dort den gesamten Lebenszyklus der Zelle über [Brown et al., 1991b]. Darüber hinaus spiegelt er den Gehalt dieser FS im Herzgewebe wider [Harris et al., 2004; Metcalf et al., 2007] und ist möglicherweise zudem ein guter Marker für den Gehalt von EPA und DHA anderer Gewebe (z.B. Gehirn) [Milte et al., 2011]. Abhängig von der eingenommenen

LC n-3 FS-Menge erreicht der Omega-3 Index innerhalb von 3 bis 6 Monaten ein höheres stabiles Niveau [Harris, 2009]. Aufgrund weiterer Ergebnisse schlugen Harris und v. Schacky 2004 den mit ihrer hochsensitiven Methode (hoch sensitiv, HS) gemessenen HS Omega-3 Index<sup>®</sup> als neuen Risikomarker für den Tod als Folge der KHK vor [Harris and v. Schacky, 2004]. Ein Omega-3 Index von < 4% ist mit einem hohen relativen Risiko, ein Index von >8% mit einem niedrigen Risiko für den plötzlichen Herztod assoziiert [Harris and v. Schacky, 2004; Harris, 2008]. Werte zwischen 4 und 8% gelten als verbesserungsbedürftig [v. Schacky, 2010].

Der Omega-3 Index kann durch einen erhöhten Verzehr EPA+DHA-reicher Lebensmittel oder Supplemente positiv beeinflusst werden. Allerdings gibt es starke interindividuelle Schwankungen in der Reaktion auf eine verstärkte EPA+DHA-Zufuhr [v. Schacky, 2010], sodass von Respondern und Nonrespondern gesprochen werden kann. Die Ursachen hierfür sind noch nicht hinreichend geklärt. Außerdem hängt die individuelle Höhe des Omega-3 Index von einigen Einflussfaktoren wie dem Alter, eventueller Östrogeneinnahme, dem genetischen Profil, Diabeteserkrankung, dem Alkoholkonsum, dem sozio-ökonomischen Status und dem Geschlecht ab [v. Schacky, 2010]. In Tabelle 3 ist der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Ausgangshöhe des Omega-3 Index aufgeführt.

**Tabelle 3: Einfluss verschiedener Faktoren auf die Höhe des Omega-3 Index (modifiziert nach v. Schacky, 2010)**

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Art des Einflusses</b>
Alter	+ 0,50% / Dekade
Diabetes	- 1,13% bei Erkrankten
Body Mass Index	- 0,30% / 3 Einheiten
Geschlecht	+ 0,50% bei Frauen
Genotyp	Höher bei Personen mit hoher Konversionsrate von ALA
Alkoholkonsum	Höher bei Konsumenten
Sozialer Status	Höher mit steigendem Status
Hormonersatztherapie	Höher bei Anwenderinnen

Der HS Omega-3 Index<sup>®</sup> ist eine vergleichsweise stabile Messgröße und weist zudem auch eine intraindividuelle Stabilität auf. Bei gleich bleibenden Voraussetzungen wie u. a. Ernährung, Alkoholkonsum (vgl. Tabelle 3) zeigt sich der HS Omega-3 Index<sup>®</sup> über Jahre hinweg sehr stabil, weshalb er auch als Parameter zur Überprüfung der Compliance in entsprechenden Interventionsstudien herangezogen werden könnte [v. Schacky, 2010].

## **2.2.7 EPA+DHA Supplemente als rTAG und EE**

Der Versorgungsstatus mit EPA+DHA kann durch LC n-3 FS-haltige Nährstoffsupplemente verbessert werden. Im folgenden Kapitel werden zwei chemisch verschiedene Formen der LC n-3 FS-Ester vorgestellt, die häufig in Reinform in EPA+DHA-Präparaten enthalten sind.

### **2.2.7.1 Chemischer Aufbau**

Der chemische Aufbau von TAG ist in Kapitel 2.1.2 vorgestellt und in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Als Besonderheit ergeben sich für die LC n-3 FS-TAG lediglich die Positionen, an denen die LC n-3 FS an das Glycerolmolekül gebunden sind. Diese hängen unter anderem von der Quelle dieser Lipide ab. So liegt DHA in den meisten TAG-Molekülen, die aus dem Muskelfleisch fettreicher Fische gewonnen werden, an der *sn*-2-Position, EPA ist eher zufällig über die drei Positionen gebunden. In Ölen, die aus Meeressäugern gewonnen werden, sind DHA und EPA vornehmlich an der *sn*-1- und der *sn*-3-Position verestert [Bottino et al., 1967]. Häufig werden solche natürlichen Fischöle im Rahmen ihrer Aufbereitung für die Herstellung von Fischölkapseln re-verestert. Hierbei werden die FS von dem Glycerolmolekül hydrolysiert, als Zwischenprodukt mit Ethanol zu EE verestert und die unerwünschten Komponenten entfernt. Anschließend werden die LC n-3 FS von den EE enzymatisch zurück an Glycerolmoleküle konvertiert, so dass die LC n-3 FS nun zufällig verteilt an den dreiwertigen Alkohol gebunden vorliegen [Dyerberg et al., 2010].

Die chemische Struktur von LC n-3 FS-EE unterscheidet sich von der eines LC n-3 FS-rTAG charakteristisch durch den Alkohol, mit dem die EPA und DHA veresterts sind. Im Fall der EE ist an dem hier vorliegenden Alkohol Ethanol jeweils nur eine FS gebunden [Saghir et al., 1997]. Bei der Herstellung von LC n-3 FS-EE können FS aus natürlichem Fischöl von ihrem Glycerolmolekül des TAG gelöst werden und daraufhin mit einem Ethanolmolekül verestert werden. Dieser Prozess wird als Transesterifikation bezeichnet und bringt einen FS-EE hervor [Mogelson et al., 1984].

### **2.2.7.2 Bioverfügbarkeit von n-3 FS aus rTAG und EE**

Da in der Nahrung FS in Form von EE sehr selten vorkommen, stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß der menschliche Organismus in der Lage ist, diese FS-Ester im Gastrointestinaltrakt zu hydrolysieren und so die FS absorbierbar und dem Körper verfügbar zu machen. Viele der EPA+DHA-Supplemente werden entweder als rTAG oder als EE angeboten. Aufgrund der Tatsache, dass die Effekte der LC n-3 FS von der Dosis

abhängen, mit welcher EPA+DHA für die Zellen im Körper verfügbar sind, bekommt der Vergleich der Bioverfügbarkeit dieser beiden FS-Ester eine besondere Bedeutung. Die Erhebung von Bioverfügbarkeit kann als Messung des Gehalts einer Komponente definiert werden, welche die Zirkulation oder einen Zielort erreicht [Mu, 2008]. Zum Vergleich der Bioverfügbarkeit von EPA und DHA aus rTAG und EE wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, die sich in ihrem Design stark unterschieden [El Boustani et al., 1987; Lawson and Hughes, 1988a & b; Beckermann et al., 1990; Reis et al., 1990; Nordøy et al., 1991; Krokan et al., 1993; Hansen et al., 1993; Dyerberg et al., 2010]. Während die meisten Untersuchungen eine schnellere und bessere Aufnahme von EPA und DHA aus TAG oder rTAG im Vergleich zu EE ermittelten [El Boustani et al., 1987; Lawson and Hughes, 1988 a & b; Beckermann et al., 1990; Dyerberg et al., 2010], wurde in anderen Studien von einer vergleichbaren Bioverfügbarkeit berichtet [Nordøy et al., 1991; Krokan et al., 1993] oder die Ergebnisse waren heterogen [Hansen et al., 1993; Reis et al., 1990]. Bis auf die Studie von Reis et al. [1990] wurden ausschließlich kürzere Zeiträume von bis zu sieben Wochen untersucht. Zur Übersicht sind diese Studien mit ihren wichtigsten Informationen zu Studiendesign und -ergebnissen in Tabelle 4 aufgeführt.

In nur einer der in der Tabelle 4 genannten Studien wurden neben der Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus EE und TAG auch die Wirkung auf biologische Parameter erhoben. In dieser von Reis et al. [1990] veröffentlichten Studie wurde die Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus EE und TAG im Vergleich zu Olivenöl als Placebo über 6 Monate anhand der Plasma-PL untersucht. Zudem wurden die Plasma-TAG-Spiegel gemessen. Die Interpretation der Daten ist allerdings schwierig, da sich die eingesetzte Tagesdosierung der LC n-3 FS unterschied. So lag die Dosis für die EE-Gruppe bei 6,1 g EPA+DHA und TAG-Gruppe bei 4,8 g EPA+DHA täglich. Für den EPA+DHA-Gehalt der Plasma-PL ergab sich nach sechs Monaten Intervention kein Unterschied zwischen den Gruppen, wobei die Werte der TAG-Gruppe trotz niedrigerer Supplementdosis leicht über denen der EE-Gruppe lagen. In beiden LC n-3 FS-Gruppen waren nach sechs Monaten Intervention die TAG-Spiegel gesenkt. Hierbei ist allerdings bemerkenswert, dass die absolute Senkung der TAG-Plasma-Werte in der TAG-Gruppe höher war als in der EE-Gruppe, was auf eine höhere Effektivität der LC n-3 FS aus TAG hindeuten könnte.

Tabelle 4: Ergebnisse aus Studien zur Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus TAG vs. EE

Autor	n	Design und Dauer	Dosis EPA+DHA [g/d]	Parameter	TAG	EE
El Boustani et al., 1987	8	24 Stunden Kurzzeitkinetik	1,0 (EPA)	Plasma-TAG	+	-
Lawson & Hughes, 1988a	8	8 Stunden Kurzzeitkinetik Crossover	~1,7	Plasma-TAG	+	-
Lawson & Hughes, 1988b	16 (2 Gruppen à 8)	12 Stunden Kurzzeitkinetik Parallelgruppenvergleich (Hochfett- vs. Niedrigfett-Mahlzeit)	~1,7	Plasma-TAG	+	-
Beckermann et al., 1990	8	32 Stunden Kurzzeitkinetik Crossover	TAG: 2,4 EE: 3,1	Plasma-TAG	+	-
Reis et al., 1990	89	6 Monate; p; r; d-b; p-k Parallelgruppenvergleich	TAG: ~5 EE: ~6	Plasma-PL	(+)	(-)
Nordøy et al., 1991	5	24 Stunden Kurzzeitkinetik Crossover (5 Gruppen à 1 Person)	28	Plasma-Lipide Chylomikronen		=
Hansen et al., 1993	31	7 Wochen; p; r; d-b; p-k	~3,4	Plasma-PL Plasma-CE	+	+
Krokan et al., 1993	40 (5 Gruppen à 8)	2 Wochen Kurzzeitkinetik Parallelgruppenvergleich	~3,4 - 11,9	Serum-Lipide (gesamt) Serum-PL		=
Dyerberg et al., 2010	72 (6 Gruppen à 12)	2 Wochen; p; r; d-b; p-k Parallelgruppenvergleich	~3,3	Serum-TAG Serum-CE Serum-PL	+	-

p: prospektiv; r: randomisiert; p-k: Placebo kontrolliert; d-b: doppel-blind; k.A.: keine Angaben; TAG: Triacylglyceride; PL: Phospholipide; CE: Cholesterolester; EE: Ethyl-Ester; n: Anzahl der Studienteilnehmer

+: signifikant höherer Gehalt ( $p < 0,05$ ); -: signifikant niedrigerer Gehalt ( $p < 0,05$ ); =: kein signifikanter Unterschied; ( ): Tendenz



Deutlich wird aus Tabelle 4, dass die Langzeitbioverfügbarkeit von EPA und DHA aus rTAG und EE anhand eines geeigneten Parameters wie dem Omega-3 Index bisher noch nicht vergleichend untersucht wurde.

Die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS aus den zwei chemisch unterschiedlichen FS-Estern rTAG und EE, die in einigen der oben genannten Studien ermittelt wurden, kann durch verschiedene Aspekte beeinflusst werden. Einige der für die vorliegende Arbeit relevanten Einflussfaktoren, die zu den Unterschieden führen könnten, sind im Folgenden kurz dargestellt.

### **2.2.7.3 Einflussfaktoren auf die Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS aus TAG- und EE**

#### Zusammensetzung der Nahrung

Einen deutlichen Effekt unterschiedlicher Zusammensetzung von Mahlzeiten auf die Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS aus EE konnte von Lawson & Hughes [1988b] demonstriert werden, die den Einfluss einer fettreichen und einer fettarmen Mahlzeit auf die Absorption von EPA+DHA aus TAG und EE untersuchten. Bei gleichzeitigem Verzehr der LC n-3 FS-EE mit der fettreichen Mahlzeit war die Absorptionsrate von EPA+DHA dreimal so hoch wie nach Verzehr dieser FS aus EE mit einer fettarmen Mahlzeit. Trotz dieser signifikanten Steigerung der FS-EE-Absorption lag die EPA-Plasmakonzentration nach Verzehr von EPA aus TAG deutlich über der, die nach LC n-3 FS-EE-Verzehr zu beobachten war. Nordøy et al. [1991] verglichen den Gehalt an LC n-3 FS in den TAGs der Chylomikronen und deren Anstieg nach einer sehr fettreichen Testmahlzeit, die hohe Dosierungen an LC n-3 FS entweder als rTAG oder als EE enthielten. Diese Autoren konnten eine gleiche Absorption der LC n-3 FS aus beiden Formulierungen zeigen. Das Ergebnis von Nordøy et al. [1991] und die Ergebnisse von Lawson and Hughes [1988b] deuten darauf hin, dass die Absorption von EPA aus EE durch gleichzeitig hohen Fettverzehr verbessert werden kann und somit die Qualität und Quantität der mitverzeharten Nahrungskomponenten einen Effekt auf die LC n-3 FS-Absorption haben könnte. Grund hierfür könne eine erhöhte Aktivität der pankreatischen Lipasen nach einer besonders fettreichen Mahlzeit sein [Lawson & Hughes, 1988b].

#### Intramolekulare Struktur von TAG und EE

Mögliche Unterschiede für eine Differenz in der Bioverfügbarkeit von FS ergeben sich bei EPA und DHA aus EE und TAG daraus, dass im TAG-Molekül auch n-3 FS in der *sn*-2-Position verestert sind und so als *sn*-2-MAG in die Enterozyten und zur Resynthese von TAG im ER gelangen [Karupaiah and Sundram, 2007; Mansbach and Siddiqi, 2010]. So wäre es möglich, dass solche FS etwas seltener einer vorzeitigen Metabolisierung und

anderweitigen Oxidation dienen. Zu dieser Annahme liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Christensen et al. [1995a] konnten bei Ratten nachweisen, dass EPA und DHA in der *sn*-2-Position besser absorbiert werden, als wenn sie in *sn*-1- oder *sn*-3-Position vorliegen. Dies stimmt mit weiteren Arbeiten überein, die eine verbesserte Absorption von FS, die in *sn*-2-Position im TAG gebunden sind, zeigen konnten [Bracco et al., 1994; Innis and Dyer, 1997; Zock et al., 1996; Nelson and Ackman, 1988]. Porsgaard et al. [2005] haben hingegen bei ihrer Untersuchung an Ratten keinen Einfluss der intramolekularen TAG-Struktur auf die allgemeine LC n-3 FS-Absorption ermitteln können. Auch beim Menschen fanden Dyerberg et al. [2010] keine Hinweise darauf, dass die *sn*-2-Position für eine höhere Verfügbarkeit der LC n-3 FS verantwortlich sein könnte. Bemerkenswert sind an dieser Stelle die Ergebnisse von Yoshida et al. [1996]. Diese Arbeitsgruppe verglich bei Ratten nach Fütterung von Robben- und Fischöl die Verteilung der FS in den *sn*-Positionen der Lymph-TAGs mit den *sn*-Positionen der verfütterten Öle. Zudem untersuchten sie die Auswirkungen der beiden unterschiedlichen Öle auf Faktoren des Lipidmetabolismus. Sie konnten so nicht nur nachweisen, dass die *sn*-Positionen der FS der Lymph-TAGs mit denen der verzehrten LC n-3 FS-Öle übereinstimmten, sondern auch einen stärkeren Effekt auf Faktoren des Lipidmetabolismus durch Robbenöl zeigen.

#### Beschaffenheit der Emulsionspartikel im Darmlumen und Aktivität von Lipasen

Die ersten Verdauungsschritte von LC n-3 FS-TAG durch die linguale und gastrale Lipase könnten durch das Freisetzen von FFS bzw. DAG und MAG zu einer verfeinerten Emulsion der Nahrungsfette beitragen [Carey et al., 1983; Karupaiah and Sundram, 2007]. Zudem wären Unterschiede in der Zusammensetzung der Oberfläche der Fetttröpfchen durch die Einnahme von entweder EE- oder TAG-Supplementen denkbar.

Allerdings hat die Größe der Fetttröpfchen für die Absorption von Lipiden keine herausragende Bedeutung, denn die lange Dauer der Darmpassage lässt eine von der Emulsionströpfchengröße nahezu unabhängige, vollständige Hydrolyse von EE und TAG durch die Lipasen zu [Mun et al., 2007]. Untersuchungen von Sonesson et al. [2006] zufolge wäre allerdings denkbar, dass die Zusammensetzung der Mizellen-Oberfläche die Affinität der Lipasen verändert und so Einfluss auf die Effektivität der Verdauung hat. Von unterschiedlichen Arbeitsgruppen konnte eine langsamere und verringerte Aktivität der Pankreaslipase gegenüber LC n-3 FS-EE im Vergleich zu LC n-3 FS-TAG gezeigt werden [El Boustani et al., 1987; Nordøy et al., 1991; Krokan et al., 1993]. Diese verzögerte Hydrolyse kann zu einer insgesamt verringerten Aufnahme der FS führen. Da jedoch die Hydrolyse von EE auch durch die Carboxylesterhydrolase vermittelt wird, sind die Auswirkungen auf die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit durch die verringerte Aktivität der Pankreaslipase als nicht maßgeblich einzuschätzen.

### Neusynthese von TAG in den Enterozyten

LC n-3 FS in Form von FFS werden eher über den  $\alpha$ -Glycerophosphat-Pathway zu neuen TAG verestert. Der  $\alpha$ -Glycerophosphat-Pathway verläuft langsamer als der 2-MAG-Pathway, was nachfolgend zu einer verzögerten und möglicherweise auch verminderten Abgabe solcher n-3 FS-TAG über Chylomikronen in den Organismus führt [Yang and Kuksis, 1991]. Darüber hinaus könnte das Fehlen von *sn*-2-MAGs nach der Hydrolyse und der Absorption von LC n-3 FS aus EE zu einer zusätzlichen Verzögerung der TAG-Neusynthese in den Enterozyten beitragen [Mu and Høy, 2004].

### **2.2.8 n-3 Fettsäuren und kardiovaskuläre Gesundheit**

Zu den ersten Beobachtungen hinsichtlich eines Effekts von LC n-3 FS auf die kardiovaskuläre Gesundheit gehörten die von Bang und Dyerberg in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Sie ermittelten, dass Grönland-Inuit trotz einer fett- und cholesterolreichen Ernährung niedrigere Raten an Herz-Erkrankungen aufwiesen als eine Vergleichspopulation in Dänemark. Schon damals wurde festgestellt, dass die Ernährung dieser Inuit hohe Mengen LC n-3 FS und vergleichsweise geringe Mengen n-6 FS enthielt [Dyerberg et al., 1978; Bang and Dyerberg, 1980; Dyerberg, 1986]. Zudem wurden größere Differenzen in den Serum-Lipiden zwischen den beiden Populationen verzeichnet. So hatten die Inuit z.B. niedrigere TAG-Spiegel und höhere HDL-C-Spiegel [Dyerberg et al., 1975]. Daraus ergab sich die Hypothese, dass der höhere LC n-3 FS-Gehalt aus dem Verzehr von Fisch und Meeressäugern einen Effekt auf die Blutlipide, insbesondere eine Senkung der TAG- und VLDL-C-Konzentrationen und somit auf die kardiovaskuläre Gesundheit haben könnte. In den frühen 80er Jahren wurde die Annahme bestätigt, dass die LC n-3 FS EPA und DHA die aktiven Komponenten aus der fisch- und meeressäugerreichen Nahrung der Grönland-Inuit seien [Bronsgest-Schoute et al., 1981].

Es gab in den darauf folgenden Jahrzehnten zahlreiche Studien zur Aufklärung der möglichen, durch LC n-3 FS vermittelten Mechanismen, die bei den Inuit und in weiteren epidemiologisch beobachteten Populationen zur KHK-Risikoreduktion beigetragen haben. Zielvariablen waren u. a. die Serumkonzentrationen von TAG, Lipoproteinen und Apolipoproteinen [u. a. Sanders and Roshanai, 1983; Harris et al., 1988; Eritsland et al., 1994; Cobiac et al., 1991; Finnegan et al., 2003; Leaf et al., 1994; Mackness et al., 1994; Reis et al., 1990; Harris, 1989, 1996 a & b, 1997], die Veränderungen der Spiegel von Inflammationsmarkern [Vaisman et al., 2005; Trebble et al., 2003; Grimm et al., 2002; Calder, 2005 & 2006], die FS-Zusammensetzung von Geweben [u.a. Metcalf et al., 2007; Andersson et al., 2002, Harris et al., 2004] sowie die Auswirkungen von LC n-3 FS auf

den Blutdruck und die Verminderung von Arrhythmien [Geleijnse et al., 2002; Calo et al., 2005; Leaf, 2007].

Eine verbesserte Versorgung mit n-3 FS ist verschiedenen Studien nach invers mit dem KHK-Risiko bzw. invers mit dem Risiko für den plötzlichen Herztod assoziiert [u. a. Daviglius et al., 1997; Albert et al., 2002; Hu et al., 2002; Mozaffarian et al., 2003 und 2005; Siscovick et al., 1995; Oomen et al., 2000; Kromhout et al., 1985].

### **2.2.8.1 Einfluss von LC n-3 Fettsäuren auf die Lipoprotein-Spiegel**

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von LC n-3 FS auf die Blutlipidparameter untersucht. Die Wirkung der LC n-3 FS auf den LDL-C-Spiegel zeigte sich hierbei widersprüchlich. Einige Studien konnten keinen Effekt von Fischöl auf LDL-C-Werte ermitteln [Gissi-Prevenzione Investigators, 1999], wohingegen es in anderen Studien zu einem leichten Anstieg des LDL-C-Spiegels kam [Kelley et al., 2007; Calabresi et al., 2004; Calabresi et al., 2000; Stalenhoef et al., 2000; Harris, 1996a]. Balk et al. [2006] haben in einer Metaanalyse gezeigt, dass es bei n-3 FS-Einnahme zu einem insgesamt moderaten Anstieg der LDL-C-Level kommt. Wenige Untersuchungen hatten eine Senkung der LDL-C-Spiegel bei Patienten mit Hyperlipidämien nach LC n-3 FS-Supplementierung zum Ergebnis [Carrero et al., 2007; Laidlaw und Holub, 2003; Chan et al., 2002].

Einige Studien konnten bei Patienten mit Hyperlipidämien nach EPA+DHA-Supplementierung eine Abnahme der sdLDL, welche ein hohes atherogenes Potential haben, feststellen [Wilkinson et al., 2005; Kelley et al., 2007; Calabresi et al., 2000; Stalenhoef et al., 2000]. Insgesamt kommt bei der derzeitigen Studienlage zum Ausdruck, dass eine hoch dosierte Supplementierung mit LC n-3 FS einen Anstieg der LDL-C-Spiegel bewirken könnte, insbesondere bei Patienten mit schwerer Hypertriacylglyceridämie, die keine Statine einnehmen [Huff and Telford, 1989]. Die meisten der verfügbaren Daten legen allerdings nahe, dass die Folge einer erhöhten LC n-3 FS-Zufuhr lediglich der Anstieg der LDL-C-Partikelgröße ist. Dieser werde durch ein Absinken der sdLDL-Konzentration und ein Ansteigen der Konzentration der größeren LDL-C-Partikel hervorgerufen [Calabresi et al., 2000; Minihane et al., 2000].

Ebenfalls nicht einheitlich sind die Effekte einer LC n-3 FS-Supplementierung auf die HDL-C-Spiegel. In einigen Metaanalysen konnte ein leicht steigernder Effekt festgestellt werden, der mit 1 - 3% [Harris, 1996a] bzw. 1,6 mg/dL [Balk et al., 2006] sehr gering und mit 10% [Lewis et al., 2004] stärker ausgeprägt war.

### 2.2.8.2 Einfluss von LC n-3 Fettsäuren auf die TAG-Spiegel

Erhöhte TAG-Spiegel rühren von einer Überproduktion von VLDL-C-Partikeln in der Leber, einer herabgesetzten Lipolyse in der Peripherie und/oder einer verzögerten Aufnahme von VLDL-C und Chylomikronen aus dem Blut her [Bays et al., 2008]. LC n-3 FS haben einen senkenden Effekt auf die TAG-Spiegel, der durch zahlreiche Studien belegt ist [u.a. Wilkinson et al., 2005; Kelley et al., 2007; Calabresi et al., 2004; Calabresi et al., 2000; Stalenhoef et al., 2000; Laidlaw und Holub, 2003; Goodfellow et al., 2000; Mori et al., 2000; Grimsgaard et al., 1997; Harris, 1996a; Mackness et al., 1994; Eslick et al., 2009; Harris, 1989; Brown et al., 1990; Buckley et al., 2004; Harris, 1997; Balk et al., 2006].

Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Menge der eingenommenen LC n-3 FS und der Stärke der TAG-Senkung [Milte et al., 2008]. Zudem ist der TAG-Ausgangsspiegel ausschlaggebend für die Stärke des TAG-Spiegel senkenden Effekts [Musa-Veloso et al., 2010]. Einer Kalkulation von Milte et al. [2008] zufolge wird durch eine Dosissteigerung von 1 g DHA täglich eine TAG-Senkung von 23% hervorrufen.

In einer Metaanalyse von Balk et al. [2006] wurden die Ergebnisse von 21 Untersuchungen mit über 8000 Patienten, die unterschiedliche Dosierungen an LC n-3 FS (0,8 - 5,4 g/d) einnahmen, zusammengetragen. Über die stark variierenden Studiendesigns und die unterschiedlichen LC n-3 FS Dosierungen gab es ein netto Absinken der TAG-Serumspiegel von 27 mg/dl ( $p < 0,001$ ). Zudem gab es unabhängige Assoziationen zwischen dem Grad der TAG-Reduktion und der LC n-3 FS-Dosis bzw. dem TAG-Ausgangsspiegel. Über diese Studien gemittelt, war jede Dosissteigerung im Fischöl um 1 g/d mit einem Sinken der TAG-Spiegel um -8 mg/dl assoziiert. Für je 100 mg/dl höheren TAG-Ausgangsspiegel wurde das Sinken der TAG-Spiegel um zusätzliche 16 mg/dl erhöht.

Einige der Mechanismen, die zur Verringerung der TAG-Spiegel durch EPA + DHA-Supplementierung beitragen, sind durch Studien bereits weitestgehend belegt. Hierzu zählt eine erhöhte VLDL-C-Clearance aus der Zirkulation, eine erhöhte  $\beta$ -Oxidation von FS sowie eine verringerte VLDL-C-Produktion in der Leber [Shearer et al., 2011].

Es werden weiterhin die genauen Wirkungsweisen von LC n-3 FS untersucht und diskutiert, die zu der TAG-Reduktion beitragen können. Hierzu zählt die Modulation der Genexpression in verschiedenen Zellen, die über verschiedene Mechanismen zu einer Verringerung der, für die TAG-Produktion in der Leber benötigten, FFS führen kann. So erhöhen LC n-3 FS in den Adipozyten die Aufnahme von FFS aus der Lipolyse der Plasma-TAGs und setzen darüber hinaus die intrazelluläre Lipolyse herab und erhöhen

die  $\beta$ -Oxidation. In Herz- und Skelettmuskelzellen regulieren LC n-3 FS die Lipolyse von TAGs durch die Lipoproteinlipase herauf.

Zu den durch LC n-3 FS regulierten Zellkernrezeptoren, die eine Rolle in der TAG-Spiegelsenkung einnehmen, gehören die SREBPs (sterol regulatory element binding proteins), der Leber-X-Rezeptor- $\alpha$ , Farnesoid-X-Rezeptor, der Retinoid-X-Rezeptor- $\alpha$  und die Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPARs) [Shearer et al., 2011].

### 2.2.8.3 EPA und DHA in der Prävention und Therapie

Aufgrund der positiven Effekte von LC n-3 FS wurden von verschiedenen Experten und kardiologischen und ernährungswissenschaftlichen Fachgesellschaften Empfehlungen für einen LC n-3 FS Verzehr ausgesprochen, der zum Erhalt der kardiovaskulären Gesundheit bzw. – bei bestehender Erkrankung – zu einer Risikominderung beitragen soll [u. a. Deckelbaum et al., 2008; ISSFAL, 2004; Kris-Etherton et al., 2003 und 2009; Lichtenstein, 2006; Krauss et al., 2000; Harris et al., 2009b] (vgl. Kapitel 2.2.4). Seit 1996 ist in Deutschland ein verschreibungspflichtiges, hochkonzentriertes EPA+DHA-Präparat in Form von EE zugelassen. Dies kann zur Reduktion erhöhter Serum-TAG-Spiegel bei Hypertriacylglyceridämie und zur adjuvanten Behandlung in der Sekundärprophylaxe zusätzlich zur Standard-Behandlung nach Herzinfarkt (z.B. Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, ACE-Hemmer) verschrieben werden [Fachinformation Omacor, <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController>]. Dieses Präparat enthält je Kapsel (1 g) 460 mg EPA und 380 mg DHA in Form von EE [Høy and Keating, 2009]. Im Folgenden werden solche konzentrierten, verschreibungspflichtigen (*prescriptional*) LC n-3 FS mit P-OM3 abgekürzt.

### 2.2.8.4 Studienlage zur Kombinationstherapie von Statinen mit LC n-3 Fettsäuren

Statine gehören heute, nachdem die US *Food and Drug Administration* (FDA) mit Lovastatin 1987 das erste Statin für den US-Markt zugelassen hat, mit >20 Millionen Verschreibungs-Empfängern zu den weltweit meistverschriebenen Medikamenten [Davidson and Robinson, 2006]. Statine gelten aufgrund ihrer einfachen Verabreichung, ihrer relativ niedrigen Rate an Nebenwirkungen, ihrer deutlichen Senkung der LDL-C-Spiegel und ihrer Evidenz, das KHK-Risiko zu senken, als Goldstandard in der Therapie von Hyperlipidämien [*Executive Summary* NCEP ATP III]. Das Interesse an Zusatzpräparaten zu Statinen begründet sich damit, dass zum einen Hochrisiko-Patienten, deren erhöhte LDL-C-Spiegel effektiv mit Statinen gesenkt werden, weiterhin ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben [Fruchart et al., 2008] und zum anderen damit, dass die häufig ebenfalls bei Dyslipidämie auftretenden erhöhten TAG- und erniedrigten

HDL-C-Spiegel mit einem solchen Restrisiko bei statin-behandelten Patienten korrelieren [Felix-Getzik et al., 2010, Dujovne et al., 2011].

Die Kombination von Statinen mit LC n-3 FS wurde in Hinblick auf die Veränderung in den Serumlipiden in einigen kontrollierten Interventionsstudien untersucht [Nordøy et al., 1998 & 2001; Durrington et al., 2001; Meyer et al., 2007; Davidson et al., 2007; Bays et al., 2010]. Zur Übersicht sind in Tabelle 5 einige Studien aufgeführt, die in verschiedenen Aspekten mit der hier vorliegenden Arbeit vergleichbar sind. Angegeben sind die wichtigsten Informationen zu Studiendesign und -ergebnissen bezüglich der auch in dieser Arbeit untersuchten Lipidparameter.

Insgesamt wird anhand der in Tabelle 5 vorgestellten Studien, die ohne Ausnahme LC n-3 FS als EE einsetzten, deutlich, dass EPA+DHA als adjuvante Therapie einen zusätzlich verbessernden Effekt auf verschiedene Blutlipide haben können: In fünf der sechs aufgeführten Studien konnten die TAG-Spiegel signifikant gesenkt werden [Nordøy et al., 1998; Durrington et al., 2001; Meyer et al., 2007; Davidson et al., 2007; Bays et al., 2010]. Darüber hinaus konnten in den Studien von Nordøy et al. [2001], Davidson et al. [2007] und Bays et al. [2010] die HDL-C Spiegel signifikant erhöht werden. Somit können die LC n-3 FS zu einer Verbesserung des KHK-Risikoprofils bei statin-therapierten Patienten beitragen.

Bemerkenswert ist, dass in vier der Studien, in denen signifikante Senkungen der TAG-Spiegel bei Statinbehandelten gezeigt wurden, die LC n-3 FS-Dosierungen über 2,5 g EPA+DHA täglich und die TAG-Ausgangsspiegel bei >2 mmol/l lagen [Nordøy et al., 1998; Durrington et al., 2001; Davidson et al., 2007; Meyer et al., 2007].

**Tabelle 5: Ergebnisse ausgewählter Blutlipidparameter aus Interventionsstudien, in denen EPA+DHA als Ethylester (EE) in Kombination zu Statinen verabreicht wurden.**

Autor	Design	n	EPA+DHA als EE [g/d]	Statintherapie vor t <sub>0</sub>	Follow-Up [Wochen]	TAG-Spiegel zu t <sub>0</sub> [mmol/l]	Parameter	Vergleich zu t <sub>0</sub> -Wert	Vergleich zu Statin + Placebo
Nordøy et al., 1998	p; p-k; d-b; r	41	3,4	ja: 5 und 10 Wochen	5	2,8 – 3,0	TC	k. A.	(↓)
							HDL		ns
							TAG		↓
Nordøy et al., 2001	p; p-k; d-b; r	42	1,7	ja: >5 Wochen	5	2 - 15	TC	k. A.	ns
							LDL		ns
							HDL		↑
							TAG		ns
Durrington et al., 2001	p; p-k; d-b; r	46	1,7	ja: chronisch	48	>2,3	TC	ns	ns
							LDL		ns
							HDL		ns
							TAG		↓
Meyer et al., 2007	p; p-k; d-b; r	30	2,16 (DHA)	ja: chronisch	12 -26	~2,2	TC	k. A.	ns
							LDL		ns
							HDL		ns
							TAG		↓
Davidson et al., 2007	p; p-k; d-b; r	256	3,4	ja: >8 Wochen	8	2,3 – 5,6	TC	k. A.	↓
							LDL		ns
							HDL		↑
							TAG		↓
Bays et al., 2010	p; p-k; d-b; r	245	3,4	nein	16	2,8 – 6,8	TC	k. A.	↓
							HDL		↑
							TAG		↓

p: prospektiv; r: randomisiert, p-k: Placebo kontrolliert; d-b: doppel-blind; k. A.: keine Angaben

↑: signifikanter Anstieg ( $p \leq 0,05$ ); ↓: signifikantes Absinken ( $p \leq 0,05$ ); ( ): Tendenz zur Signifikanz ( $1,0 > p > 0,05$ ; ns: nicht signifikant)



## **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN: MATERIAL UND METHODEN**

### **3.1 Studienziel**

Wie aus Kapitel 2.2 hervorgeht, liegen bisher keine Studiendaten zu der Frage vor, ob bei langfristiger, moderater Supplementierung mit EPA+DHA aus EE oder TAG Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen den beiden chemisch verschiedenen n-3 FS-Präparaten zu ermitteln sind und ob solche möglichen Differenzen der Bioverfügbarkeit auch Effekte auf die TAG-Spiegelsenkung haben. Diese Fragestellung sollte in der vorliegenden Arbeit an einem Kollektiv untersucht werden, welches aufgrund einer Hyperlipidämie (und dem somit erhöhten Risiko für KHK) eine hohe Bereitschaft zu Primärpräventionsmaßnahmen mit LC n-3 FS zeigen würde. Um sicherzustellen, dass es sich bei den Studienteilnehmern um ärztlich diagnostizierte Hyperlipidämie-Patienten handelt, wurden nur Personen mit stabiler Statintherapie in das Studienkollektiv mit eingeschlossen. Eine zusätzliche Therapie der Hyperlipidämie mit Medikamenten galt als Ausschlusskriterium, um eine Überlagerung der Effekte der LC n-3 FS-Intervention zu verhindern.

Um die Langzeitbioverfügbarkeit der LC n-3 FS-Supplemente zu bestimmen, wurde der Omega-3 Index als Hauptzielparameter gewählt. Zweiter Hauptzielparameter war der TAG-Spiegel im Serum, welcher der Untersuchung der Effektunterschiede von EPA+DHA aus den zwei chemisch verschiedenen Supplementen dienen sollte. Als Nebenzielparameter wurden der Gehalt der n-6 FS LA und AA in den RBCm analysiert und im Serum das TC, das LDL-C und das HDL-C sowie der Atherogene Index untersucht. Es wurden darüber hinaus anthropometrische Werte sowie Blutdruck und Herzschlagfrequenz gemessen und Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensstil anhand von Fragebögen erhoben.

Um die Wirkung der unterschiedlichen LC n-3 FS-Präparate auf die Zielparameter ermitteln zu können, wurden diese direkt zu Beginn der Intervention, nach der Hälfte der Studienzeit und zum Abschluss der sechs Monate andauernden Interventionsphase gemessen.

## 3.2 Studiendesign

Zur Untersuchung der beiden Studienziele wurde eine Interventionsstudie über einen Zeitraum von sechs Monaten an 150 Männern und Frauen<sup>3</sup> durchgeführt. Das Design der Studie war ein dreiarmer, randomisierter, placebo-kontrollierter und doppelblinder Parallel-Gruppenvergleich (*randomized controlled trial*, RCT). Die Teilnehmer erhielten für die Dauer des Interventionszeitraumes entweder eines der Prüfpräparate (Verum 1: LC n-3 FS als TAG bzw. Verum 2: LC n-3 FS als EE) oder das Kontrollpräparat (Placebo: Maiskeimöl).

Insgesamt gab es drei Messzeitpunkte (zu Beginn:  $t_0$ , nach drei Monaten:  $t_3$ , nach sechs Monaten:  $t_6$ ) innerhalb der sechs Monate währenden Intervention zur Erhebung der Zielgrößen, des Gesundheitsstatus, der Medikamenteinnahme sowie des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens.

Um vergleichbare Vorbedingungen im Studienkollektiv herzustellen, sollten die Studienteilnehmer in einem Zeitraum von vier Wochen vor der Basisuntersuchung auf LC n-3 FS-reiche Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel und auf Lebensmittel, die mit LC n-3 FS oder Phytosterolen angereichert sind (*Functional Food*), verzichten. Zudem wurden die Probanden gebeten, sich an den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Blutuntersuchungen ( $t_0$ ,  $t_3$ ,  $t_6$ ) gewohnheitsgemäß zu verhalten, keinen übermäßigen körperlichen Aktivitäten nachzugehen und 10 – 12 Stunden vor dem Termin eine Nahrungskarenz einzuhalten.

Die Verblindung der Studienpräparate zu einer der drei Gruppen wurde von an der Studie nicht beteiligten Dritten durchgeführt. Die Randomisierung der Studienteilnehmer wurden mit dem Zufallsgenerator MultiZufall.exe (Medizinische Hochschule Hannover) ebenfalls von unbeteiligten Personen vorgenommen. Die Dekodierung der Gruppenzugehörigkeit fand im Anschluss an die Interventionsphase nach Abschluss der Studie und nach Eingabe der Daten in eine Datenbank sowie doppelter Kontrolle aller Fragebögen und Laboranalysergebnisse statt. Die individuelle Zuordnung zu den beiden Verum-Gruppen bzw. der Placebo-Gruppe wurde den Probanden mit den Ergebnissen der Blutanalysen in schriftlicher Form mitgeteilt. Teilnehmer, die vorzeitig aus der Prüfung ausschieden (*Drop-Out*), wurden ebenfalls über die Gruppenzugehörigkeit informiert.

Bei der Untersuchung handelte es sich um eine ernährungsphysiologische Studie. Sie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki konzipiert und in Anlehnung

---

<sup>3</sup> In der vorliegenden Arbeit wird, falls nicht anders ausgewiesen, zur besseren Lesbarkeit nur die männliche Form verwendet.

an die Standards der für Arzneimittel rechtsverbindlichen Anforderungen der „Guten Klinischen Praxis“ (*Good Clinical Practice*, GCP) durchgeführt<sup>4</sup>. Die zugrunde liegenden Leitlinien sehen unter anderem die Genehmigung des Prüfplans durch eine unabhängige Ethik-Kommission vor. Dementsprechend wurden am 3. März 2008 der Prüfplan und die Fallzahlberechnung für die vorliegende Studie von einer unabhängigen Ethik-Kommission<sup>5</sup> genehmigt.

### 3.3 Studienablauf

Nach dem positiven Votum der Ethikkommission begann im März 2008 die Rekrutierung der Probanden. Die Auswahl der Probanden wurde anhand eines Screenings durchgeführt, welches in Kapitel 3.4 näher erläutert wird. Geeignete Interessenten wurden in das Kollektiv mit aufgenommen und in eine der drei Studiengruppen randomisiert. Mit der schriftlichen Studienzusage wurden die Teilnehmer zur Basisuntersuchung ( $t_0$ ) eingeladen sowie zur Depletion bestimmter Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel für die gesamte Studiendauer angehalten (**Depletions-Phase**).

Aufgrund des gewünschten Profils der Studienteilnehmer (vgl. Kapitel 3.4.2) ergaben sich erhebliche Schwierigkeiten, die gewünschte Anzahl geeigneter Studienteilnehmer in Hannover zu finden (vgl. auch 3.7.1). Es wurden daher drei weitere Studienzentren eingerichtet. In Kooperation mit Herrn PD Dr. med. Merkel konnten in Hamburg in der 1. medizinischen Abteilung der Asklepios Klinik St. Georg weitere Studienteilnehmer für das Kollektiv gewonnen werden. In Goslar konnte über Hausarztpraxen sowie die lokale Tageszeitung ebenfalls eine kleine Gruppe geeigneter Probanden rekrutiert werden. In München wurde in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. med. von Schacky (Medizinische Klinik und Poliklinik Innenstadt, Präventive Kardiologie) der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) ein weiterer Teil des Studienkollektivs zusammengestellt.

Die **Interventions-Phase** begann mit der Basisuntersuchung Ende Mai 2008 für die erste Studiengruppe bzw. Mitte August bis Anfang September 2008 für die drei weiteren Studiengruppen in Goslar, Hamburg und München. Der letzte Studienteilnehmer der vierten, in München rekrutierten Studiengruppe, wurde Ende Oktober 2008 zur ersten Visite einbestellt. Der generelle Ablauf der Untersuchungen im Rahmen der Interventionszeit ist im Folgenden aufgeführt und in Abbildung 5 dargestellt:

---

<sup>4</sup> Das Anforderungsprofil für die GCP basiert auf den harmonisierten ICH-Leitlinien, die den aktuellen internationalen Kenntnisstand zur ethischen, wissenschaftlichen, biometrischen und technischen Qualität klinischer Prüfungen sicherstellen [Schwarz, 2005]

<sup>5</sup> freiburger ethik-kommission GmbH international, Mozartstraße 21, D-79104 Freiburg; Registriert gemäß § 20 (früher § 17) Abs. 7 MPG beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter der Reg. Nr.: GS 4.1-A 1871 2375/95

- Basisuntersuchung ( $t_0$ ) zu Beginn der Intervention (Aufklärung der Probanden; Erfassen des Ausgangszustandes der Probanden):
  - Erhebung anthropometrischer Daten
  - Messung von Blutdruck und Herzschlagfrequenz
  - Blutentnahme und -analyse
  - Erfassen von Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten sowie von Gesundheitsstatus und aktueller Medikamenteinnahme
  - Ausgabe des Studienpräparats für die ersten drei Monate
- Zwischenuntersuchung ( $t_3$ ) nach drei Monaten der Intervention (Erfassen der Veränderungen in Parametern; Erhöhung der Teilnehmer-compliance):
  - Erhebung anthropometrischer Daten
  - Messung von Blutdruck und Herzschlagfrequenz
  - Blutentnahme und -analyse
  - Erfassen von Gesundheitsstatus und Medikamenteinnahme
  - Ausgabe des Studienpräparats für die folgenden drei Monate
  - Complianceprüfung durch Zählung nicht eingenommener Kapseln
- Abschlussuntersuchung ( $t_6$ ) zum Interventionsende (Erfassen der Veränderungen in den Parametern):
  - Erhebung anthropometrischer Daten
  - Messung von Blutdruck und Herzschlagfrequenz
  - Blutentnahme und -analyse
  - Erfassen von Veränderungen in Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten
  - Erhebung von Gesundheitsstatus und Einnahme von Medikamenteneinnahme
  - Abfrage von Nebenwirkungen/Besonderheiten, die vom Probanden mit dem Prüfpräparat in Verbindung gebracht wurden
  - Complianceprüfung durch Zählung nicht eingenommener Kapseln

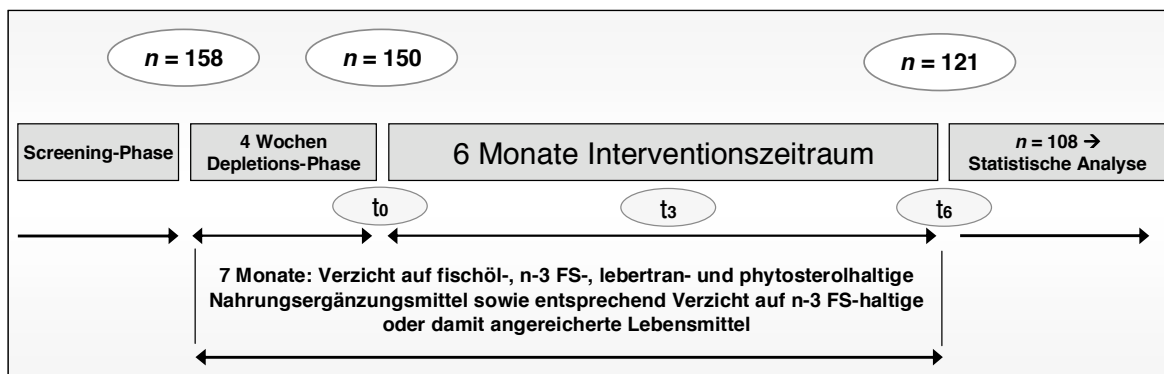


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Studie und Anzahl der Studienteilnehmer zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten ( $n$ : Teilnehmeranzahl;  $t_0$ : Basisuntersuchung;  $t_3$ : Zwischenuntersuchung;  $t_6$ : Abschlussuntersuchung; FS: Fettsäuren)

## 3.4 Das Studienkollektiv

### 3.4.1 Rekrutierung, Screening und Vorauswahl geeigneter Probanden

Aufgrund der Fallzahlschätzung (vgl. Kapitel 3.7.1) sollten mindestens 150 Probanden in das Studienkollektiv aufgenommen werden. Um einen möglichst großen Personenkreis zu erreichen, wurden ab Mitte März 2008 in Hannover und ab Mitte Mai in Hamburg und Goslar Anzeigen in Tageszeitungen geschaltet. Zusätzlich wurde in Hannover und Goslar über Hausärzte direkt an geeignete Studienteilnehmer herantreten. In München wurde die Rekrutierung von Mitarbeitern des Studienzentrums an der LMU München durchgeführt. Die Interessenten aus Hannover, Goslar und Hamburg wurden zunächst telefonisch mittels einer Checkliste auf ihre Eignung für die Studienteilnahme geprüft. Die entsprechenden Personen wurden in eine Datenbank aufgenommen und erhielten per Post den *CRF-Screening-Fragebogen* (*CRF-Screening*, vgl. Anhang) zur schriftlichen Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 3.4.2). Die Probanden-Auswahl erfolgte durch Mitarbeiter des Instituts für Lebensmittelwissenschaften und Humanernährung in Hannover sowie durch Mitarbeiter des Studienteams der LMU München. Der Postsendung lagen eine ausführliche Probandeninformation sowie eine Einwilligung- und Datenschutzerklärung bei (vgl. 8.2 im Anhang). Sämtliche Studienteilnehmer willigten anhand der Erklärungen schriftlich in den geplanten Ablauf der Studie einschließlich der Blutentnahmen ein.

### 3.4.2 Kriterien zur Studienteilnahme

Im Sinne des Studienziels wurden nur erwachsene Männer und Frauen im Alter zwischen 30 und 75 Jahren mit klinisch diagnostizierter, ausschließlich mit Statinen behandelter Hypercholesterolemie in das Studienkollektiv aufgenommen. Zudem mussten die Studien-

teilnehmer bereit sein, bereits vier Wochen vor Interventionsbeginn sowie während der sechs Monate andauernden Studienzeit auf Nahrungs- oder Nahrungsergänzungsmittel zu verzichten, die mit LC n-3 FS oder Phytosterolen angereichert waren. Jedes der nachfolgend aufgeführten Einschlusskriterien musste erfüllt sein und kein Ausschlusskriterium durfte auftreten.

#### **3.4.2.1 Einschlusskriterien**

- Frauen und Männer im Alter von 30-75 Jahren
- Ärztlich diagnostizierte LDL-Hypercholesterolämie (LDL-C-Spiegel  $\geq 3,4$  mmol/l)
- Seit mindestens drei Monaten stabile Therapie mit 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-[HMG-]-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen)
- Schriftliche Einwilligung der Probanden nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studieninhalte, -anforderungen und Risiken
- Fähigkeit und Bereitschaft der Studienteilnehmer, den Anweisungen des Prüfarztes zu folgen (Einhalten der Studienbedingungen, Einnahme der Studienmedikation entsprechend der Dosierungsempfehlung, Bereitschaft für drei Blutabnahmen, Ausfüllen der Fragebögen, etc.)

#### **3.4.2.2 Ausschlusskriterien**

- TAG-Spiegel  $\geq 45,3$  mmol/l
- TC-Spiegel  $\geq 25,8$  mmol/l
- Body Mass Index (BMI)  $\geq 35$
- Behandlung mit Lipidsenkern außer Statinen (z.B. Fibrate, Gallensäureaustauscherharze, Phytosterole)
- Einnahme von Supplementen, die LC n-3 FS, Phytosterole, Polyglucosamin oder sonstige lipidbindende Inhaltsstoffe enthalten
- Täglicher Fischverzehr
- Schwere chronische Erkrankungen (Tumorerkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre, Diabetes Typ 1, etc.), manifeste Herz-Kreislauf-erkrankungen, diagnostizierte Blutgerinnungsstörung, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen

- Bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Fisch/Fischöl oder einen anderen Bestandteil der Prüfprodukte (vgl. 3.5)
- Diagnostizierte Blutgerinnungsstörungen sowie Einnahme gerinnungshemmender Medikamente z.B. Marcumar (ausgenommen ASS)
- Chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz) sowie operative Eingriffe am Gastrointestinaltrakt (ausgenommen Appendektomie und Cholezystektomie)
- Regelmäßige Einnahme von Laxanzien
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit
- unmittelbares Bestehen eines chirurgischen Eingriffs
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der vergangenen 30 Tage
- Verweigerung bzw. Rücknahme der Einwilligung durch den Probanden

### 3.5 Zusammensetzung und Dosierung der Studienpräparate

Entsprechend der Gruppenzuordnung erhielten die Probanden bei ihrer Basisuntersuchung das jeweilige Studienpräparat für die ersten drei Monate und zur Zwischenuntersuchung für die restlichen drei Monate bis zur Abschlussuntersuchung ausgehändigt. Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, täglich 2 x 2 Kapseln zu den Mahlzeiten (Frühstück, Mittag-/Abendessen) mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut und unzerkleinert einzunehmen. Die Einnahme sollte noch am selben Tag der Basisuntersuchung begonnen werden und bis zum Tag der  $t_6$ -Untersuchung möglichst ohne Unterbrechung fortgeführt werden. Vergessene Einnahmen sollten in einem dazu ausgegebenen Kalender dokumentiert werden.

Der Inhalt der beiden **Prüfpräparate** (Verum 1 und 2) bestand aus einer Ölsuspension aus hochgereinigtem Fischölkonzentrat, in welchem die LC n-3 FS entweder als TAG oder als EE vorlagen. Die beiden Verum-Präparate waren in ihrem FS-Profil identisch und enthielten neben dem Fischölkonzentrat (840 mg/ Kapsel) Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol; 6 mg/Kapsel) als Antioxidanz. Die Zusammensetzung der beiden Verum-Präparate (pro Kapsel) und die tägliche LC n-3 FS-Gesamt-Aufnahmemenge sind in Tabelle 6 dargestellt. Das Hüllmaterial bestand aus Gelatine, Glycerin (Feuchthaltemittel) und

gereinigtem Wasser. Das Kontrollpräparat (**Placebo-Präparat**) enthielt Maiskeimöl als Füllstoff und wurde ebenfalls in Weichgelatine kapseln dargereicht, die den Verumkapseln in allen Aspekten entsprachen.

**Tabelle 6: Zusammensetzung der Verum-Präparate (LC n-3 FS in Form von Triacylglyceriden oder Ethylestern) pro Kapsel und die tägliche LC n-3 FS-Gesamt-Aufnahmemenge**

<b>Nährstoff</b>	<b>Pro Kapsel (~1,15 g)</b>	<b>Pro Tag (4 Kapseln)</b>
Gesamt LC n-3 FS	504 mg	2016 mg
davon EPA (20:5n-3)	252 mg	1008 mg
davon DHA (22:6n-3)	168 mg	672 mg
$\alpha$ -Tocopherol	6 mg	24 mg

### 3.6 Erhebungsinstrumente und Untersuchungsmaßnahmen im Rahmen der Interventionsphase

#### 3.6.1 Erhebung von allgemeinen Daten zu Lebensstil und Gesundheitsstatus

An den drei Untersuchungen füllten die Studienteilnehmer Fragebögen aus, die zur Erhebung von verschiedenen allgemeinen Daten dienen (u. a. zum Gesundheitszustand, zur aktuellen Medikamenteinnahme, zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten [nur zu  $t_0$  und  $t_6$ ] sowie zu wahrgenommenen Besonderheiten, die mit dem Studienpräparat in Verbindung gebracht wurden [nur zu  $t_6$ ]). Die Fragebögen (CRF- $t_{0/3/6}$ ) sind im Anhang unter 8.1 einsehbar. Zur Erfassung des Ernährungsverhaltens der Probanden füllten diese im Rahmen der  $t_0$ -Visite zudem einen validierten Verzehrshäufigkeits-Fragebogen aus (EPIC-FFQ)<sup>6</sup>. Dieser wurde vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE, Potsdam-Rehbrücke) im Rahmen der „*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*“ (EPIC) Studie entwickelt und eignet sich, die Menge der verzehrten Nährstoffe innerhalb der zurückliegenden 12 Monate zu erfassen. Eine Auswertung der Daten zum Ernährungsverhalten erfolgte im Rahmen einer Bachelorarbeit (Katrin Kaiser, 2010; nicht veröffentlicht).

#### 3.6.2 Bestimmung anthropometrischer Daten

Die Körpergröße wurde einmalig zu  $t_0$  mit Hilfe einer Messlatte und die Körpermasse zu allen drei Untersuchungsterminen mittels einer geeichten Personenwaage erhoben. Für jede dieser Messungen mussten die Probanden ihre Schuhe ausziehen und sich

<sup>6</sup> Anhand des EPIC-FFQs wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit von Katrin Kaiser die EPA+DHA-Versorgung der Ausgangsstudienpopulation ermittelt (Daten nicht veröffentlicht).



eventueller Jacken und/oder Pullover entledigen. Aus Körpergröße und -gewicht wurde der jeweilige Body Mass Index (BMI) errechnet.

Zudem wurde der Taillenumfang am aufrecht, mit gespreizten Armen stehenden Probanden am entkleideten Oberkörper in leichter Expiration mit einem Maßband erfasst. Als Orientierung zum horizontalen Anlegen des Bandes diente die Mitte zwischen unterem Rippenbogen und dem oberen Beckenkamm [Lear et al., 2002].

Zur Messung von Puls und Blutdruck wurden geeichte Blutdruckmessgeräte verwendet. Es erfolgten nach einer kurzen Ruhephase vor der ersten Messung insgesamt drei Messungen mit dazwischen liegenden Pausen von 2-3 Minuten. Zur Berechnung der mittleren Puls- und Blutdruckwerte wurden nur die 2. und 3. Messung gemittelt, da die erste Messung meist noch erheblichen Schwankungen aufgrund der ungewohnten und eventuell belastenden Untersuchungssituation unterlag.

### **3.6.3 Blutabnahme und Präanalytik**

Die Blutabnahme erfolgte zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  durch eine approbierte Ärztin bzw. einen approbierten Arzt am sitzenden Probanden. Die an jeweils aus der Armvene entnommene Menge an Nüchternblut betrug 25-30ml und wurde mit Hilfe geschlossener Entnahmesysteme aus Multifly®-Set (21 G x 3/4“ TW und S-Monovetten® der Firma Sarstedt (Nürnbrecht)) gewonnen. Ein Teil des Blutes wurde im Anschluss an die Entnahme zur Herstellung von Plasma-Rückstellproben aufbereitet. Dazu wurde das in K-EDTA-Monovetten entnommene Blut bei 2000 x g für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert, aliquotiert und bei -80 °C tief gefroren.

### **3.6.4 Erhebung der Blutparameter**

Zur Bestimmung des Omega-3 Index wurde Nüchternblut ebenfalls in K-EDTA-Monovetten entnommen, welche noch am selben Tag per Post an das Analyzelabor der Firma Omegamatrix GmbH (Martinsried, Deutschland) versendet wurden.

Die übrigen Proben wurden nach kurzer Lagerung bei +4°C zur Bestimmung der Serumlipide und Sicherheitsparameter (u.a. HbA1, Leberwerte) an ein externes Labor (Medizinisches Versorgungszentrum, Hannover, LADR GmbH) überbracht. In München erfolgte die Analyse dieser Parameter im Zentrallabor des Klinikums Innenstadt der LMU München. In Tabelle 7 sind die für diese Arbeit relevanten Parameter mit den zur Analyse beauftragten Laboren und die Art der Bestimmungsmethoden aufgeführt. Die Methoden für die standardisierten Analyseverfahren der Lipidparameter (TC-, TAG-, LDL-C- und

HDL-C-Spiegel) sind, ebenso wie die Methode zur Bestimmung des Omega-3 Index im Anhang unter 8.6 kurz beschrieben.

**Tabelle 7: Probenart, Labor und Methode zur Analyse der Haupt- und Nebenzielparmeter**

Parameter	Bestimmungsmethode	Probe	Labor
Gesamt Cholesterol *	Enzymatischer Farbtest	Serum	LADR, Hannover Zentrallabor des Klinikums Innenstadt LMU, München
HDL-Cholesterol *	Enzymatischer Farbtest	Serum	
LDL-Cholesterol *	Enzymatischer Farbtest	Serum	
Triacylglyceride *	Enzymatischer Farbtest	Serum	
Fettsäureprofil der Erythrozytenmembranen	Gaschromatographie	EDTA-Vollblut	Omegametrix GmbH, Martinsried

### \*Qualitätssicherung

Die gesetzliche Grundlage für die Qualitätssicherung bei labormedizinischen Untersuchungen in der Heilkunde bildet unter anderem die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) vom 24. August 2001 in der zuletzt geänderten Version vom 23. November 2007. Die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten und in Tabelle 7 mit \* gekennzeichneten klinisch-chemischen Untersuchungen fanden in Übereinstimmung mit diesen Richtlinien statt. Die verwendeten Analysemethoden waren auf ihre Zuverlässigkeit (Präzision, Richtigkeit, analytische Sensitivität [Nachweisgrenze], Spezifität) überprüft und galten als geeignet. Für die in der Routinediagnostik verwendeten Analyseverfahren fanden zusätzlich zu einer internen Qualitätssicherung externe Qualitätskontrollen in Form von Ringversuchen statt.

### 3.6.5 Beurteilung der Compliance

Die Compliance der Studienteilnehmer wurde nach der Abschlussuntersuchung mittels zweier unterschiedlicher Methoden überprüft.

Zum einen wurde die Anzahl der zur Zwischen- und Enduntersuchung übrig gebliebenen Kapseln (Ist-Anwendung) mit der zu erwartenden Zahl an Kapseln, die bei vorschriftsgemäßer Einnahme zurückgebracht worden wären (Soll-Anwendung), ins Verhältnis gesetzt. Hier wurden Probanden als nicht compliant bezeichnet, die weniger als 85% des Prüfpräparates eingenommen hatten.

Eine weitere Methode, die in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung der Compliance angewendet wurde, basiert auf der niedrigen analytischen Variabilität in der Bestimmung des HS-Omega-3 Index<sup>®</sup> von lediglich 3,9% [v. Schacky, 2010]. Letztere lässt es zu, durch die Berechnung der intraindividuellen Schwankung des HS-Omega-3 Index<sup>®</sup> auf die Einnahmeregelmäßigkeit des Prüfprodukts schließen zu können, da Differenzen des Index nahezu ausschließlich durch eine Veränderung in der LC n-3 FS-Zufuhr bedingt sein sollten. Folglich wurden Personen, welche zwischen  $t_0$  und  $t_3$  einen mehr als 20%-igen Anstieg im HS-Omega-3 Index<sup>®</sup> zeigten, als *Responder* bezeichnet, da ein solcher Anstieg im Index als ein deutliches Ansprechen auf die erhöhte EPA+DHA-Zufuhr gewertet wurde. Diejenigen dieser *Responder*, die zwischen  $t_3$  und  $t_6$  ein Sinken des Omega-3 Index um mehr als 50% des  $t_0$ -Wertes zeigten, wurden im Folgenden als nicht compliant eingestuft, da bei diesen Personen davon ausgegangen werden kann, dass nur eine starke Verminderung oder das Beenden der EPA+DHA-Supplementierung zu einem derart starken Rückgang des Omega-3 Index führen sollte.

### 3.7 Datenerfassung und statistische Verfahren

Ziel der vorliegenden Studie war es, das Wirksamkeitspotential der beiden chemisch unterschiedlichen LC n-3 FS-Supplemente zu untersuchen. Die statistische Analyse hierzu basiert auf einer *per-protocol*-(PP)-Population, die alle Datensätze von Teilnehmern mit einschließt, die compliant waren und die zu allen Untersuchungszeitpunkten erschienen (somit komplette Datensätze lieferten) sowie auch im Laufe der sechsmonatigen Intervention keines der Ausschlusskriterien entwickelten (insbesondere keine Veränderungen in der Statintherapie oder der Einnahme anderer, den Lipidstoffwechsel beeinflussender Substanzen). Die Auswertung der PP-Population kann eine Verzerrung der Ergebnisse hervorrufen, da sich Anzahl und Gründe für *Drop-Outs* zwischen den Untersuchungsgruppen aufgrund der unterschiedlichen Behandlungen unterscheiden können. Solche Verzerrungen spielen im Wesentlichen nur dann eine Rolle und sollten vermieden werden, wenn über das Wirksamkeitspotential hinaus auch die Behandlungseffekte der beiden Verum-Präparate untersucht werden sollen. Hierzu wird die Auswertung nach der *intention-to-treat*-(ITT)-Methode empfohlen [Kleist, 2009], deren Ergebnisse eine höhere Validität aufweisen und eine Überschätzung der Effekte vermindern. Um die Ergebnisse der Differenzen der beiden Hauptzielparameter (TAG-Spiegel im Serum, Omega-3 Index) der hier vorliegenden Arbeit zu validieren, wurde neben der Analyse der PP-Population eine statistische Auswertung vorgenommen, die auf einer Form der *intention-to-treat*-(ITT)-Methode basiert. Diese wird im Englischen als *last-observation-carried-forward*-(LOCF)-Methode bezeichnet und hat als Besonderheit, dass

die Variablenwerte der zuletzt besuchten Untersuchung fortgeschrieben und so die Datensätze aufgefüllt werden, die aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs von Probanden Lücken aufweisen. Durch diese Auswertungsmethode wird eine mögliche Überschätzung der Behandlungseffekte, wie sie bei der Auswertung nach PP auftreten kann, verringert.

### 3.7.1 Fallzahl und Biometrische Planung

Die Fallzahl von 50 Probanden pro Untersuchungsgruppe wurde für die Differenzen in den Serum-TAG-Spiegeln nach sechs Monaten der Intervention mit n-3 FS berechnet. Dies sollte eine ausreichende Anzahl an auswertbaren Datensätzen sicherstellen, um eine etwas über dem Mittel liegende Überlegenheit des Verum-Präparats über Placebo (mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz von  $(\mu_1 - \mu_2)/d=0,566$ ) mit einem 5%igen Signifikanzniveau und einer Power von mindestens 80% nachweisen zu können.

Zur Formulierung der Primärhypothese wurde zwischen biometrischen Haupt- und Nebenzielgrößen unterschieden. Als Hauptzielgrößen wurden die TAG-Konzentration im Serum und der Omega-3 Index festgelegt. Im Folgenden wird anhand der TAG-Konzentration im Serum beispielhaft die Formulierung von Null- und Alternativhypothesen dargestellt, die sich im Wesentlichen auf diejenige für den Omega-3 Index übertragen lassen:

Für die TAG-Konzentration im Serum wurde ein signifikantes Absinken durch die Supplementierung mit den Verum-Präparaten im Vergleich zu Placebo erwartet. So lautete die in diesem Zusammenhang zu überprüfende Alternativhypothese  $H_1$ : Durch die tägliche Einnahme der Verum-Prüfpräparate 1 bzw. 2 (LC n-3 FS aus rTAG bzw. aus EE) vermindert sich der TAG-Spiegel in der Verum-Gruppe<sub>1</sub> (TAG-Gruppe) bzw. Verum-Gruppe<sub>2</sub> (EE-Gruppe) stärker als in der Placebo-Gruppe. Dementsprechend lautet für den Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung ( $t_3$ ) die – zu widerlegende – Nullhypothese  $H_0$ :

**Formel I**

$$H_0 = \frac{\text{TAG-Spiegel } t_3 - \text{TAG-Spiegel } t_0 \text{ (Verum-Gruppe}_{1/2}\text{)}}{\text{TAG-Spiegel } t_3 - \text{TAG-Spiegel } t_0 \text{ (Placebo-Gruppe)}} = 1$$

Für die letzte Untersuchung ( $t_6$ ) lautet die – zu widerlegende – Nullhypothese  $H_0$ :

**Formel II**

$$H_0 = \frac{\text{TAG-Spiegel } t_6 - \text{TAG-Spiegel } t_0 \text{ (Verum-Gruppe}_{1/2}\text{)}}{\text{TAG-Spiegel } t_6 - \text{TAG-Spiegel } t_0 \text{ (Placebo-Gruppe)}} = 1$$

Um die Unterschiede zwischen den beiden Verum-Gruppen auf die Veränderung des TAG-Spiegels nach drei und sechs Monaten EPA+DHA-Intervention zu prüfen wurde folgende, zu widerlegende Nullhypothese aufgestellt.

**Formel III**

$$H_0 = \frac{\text{TAG-Spiegel } t_{3/6} - \text{TAG-Spiegel } t_0 \text{ (Verum-Gruppe}_1\text{)}}{\text{TAG-Spiegel } t_{3/6} - \text{TAG-Spiegel } t_0 \text{ (Verum-Gruppe}_2\text{)}} = 1$$

Es sollte außerdem untersucht werden, ob die zu erwartende Veränderung über die drei bzw. sechs Monate der Interventionsdauer (von  $t_0$  zu  $t_3$  bzw. von  $t_0$  zu  $t_6$ ) in der jeweiligen Verum-Gruppe als signifikant anzusehen ist. Die hierfür jeweils zu widerlegende Nullhypothese lautete:

**Formel IV**

$$H_0 = \frac{\text{TAG-Spiegel } t_0 \text{ (Verum-Gruppe}_{1/2}\text{)}}{\text{TAG-Spiegel } t_{3/6} \text{ (Verum-Gruppe}_{1/2}\text{)}} = 1$$

Die Wirkung der Intervention auf weitere und damit insbesondere auf die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ebenfalls ausschlaggebenden Parameter (Nebenzielgrößen) sowie die Untersuchung eines möglichen Unterschiedes zwischen den beiden eingesetzten Prüfprodukten erfolgte durch Einzelhypothesenprüfung auf dem Fehlerniveau  $\alpha=0,05$  im Sinne einer explorativen Beweisführung.

**3.7.2 Deskriptive und analytische Statistik**

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in eine SPSS-Datenbank aufgenommen und auf einem passwortgeschützten PC gespeichert. Die Daten wurden durch eine doppelte Kontrolle auf Richtigkeit geprüft. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Bei Normalverteilung der Messwerte wurde als statistischer Kennwert für das Lagemaß das arithmetische Mittel und für das Streuungsmaß die Standardabweichung angegeben.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die Überprüfung der Messwerte auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test bei einer Stichprobe (Testverteilung normal). Betrug die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5% ( $p < 0,05$ ), so wurde die Nullhypothese ( $H_0 =$  die gegebene Verteilung entspricht einer Normalverteilung) abgelehnt und eine Schiefverteilung der entsprechenden Daten angenommen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \geq 0,05$  wurden die Werte als hinreichend normalverteilt eingestuft.

Um die verschiedenen Hypothesen zu überprüfen, wurden je nach Verteilung der Messwerte, der Anzahl zu vergleichender Gruppen, dem Abhängigkeitsverhältnis sowie je nach Skalenniveau bestimmte Signifikanztests eingesetzt (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Übersicht über verwendete Signifikanztests**

Signifikanztest	Messwerte		Zu vergleichende Gruppen	
	Skalenniveau	Verteilungstyp	Art	Anzahl
<i>t</i> -Test für abhängige Stichproben	metrisch	normal verteilt	abhängig	2
<i>t</i> -Test für unabhängige Stichproben	metrisch	normal verteilt	unabhängig	2
Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)	metrisch	normal verteilt	unabhängig	3
Einfaktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA)	metrisch	normal verteilt	unabhängig	3
Wilcoxon-Test	metrisch	nicht normal verteilt	abhängig	2
U-Test nach Mann Whitney	metrisch	nicht normal verteilt	unabhängig	2

Die Gültigkeit der Varianzhomogenität, die für die Anwendung sowohl des *t*-Tests als auch der Varianzanalyse Voraussetzung ist, wurde mit Hilfe des Levene-Tests überprüft. Wenn bei dieser Überprüfung die Annahme gleicher Varianzen ( $p \leq 0,05$ ) abgelehnt werden musste, diente das *t*-Test-Ergebnis bei Varianzheterogenität der Interpretation.

Um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen analysieren zu können, wurden bei Normalverteilung der Daten in der Auswertung nach der PP-Methode für die  $t_0$ -Datensätze einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA, inklusive eines Post-Hoc-Tests nach Scheffé) und für die Datensätze der folgenden Untersuchungszeitpunkte Kovarianzanalysen (ANCOVA) durchgeführt (als Kovariate wurde der jeweilige  $t_0$ -Wert herangezogen, um mögliche Effekte unterschiedlicher Ausgangswerte zu nivellieren). Zur Validierung der Ergebnisse wurde zudem für die beiden Hauptzielparameter eine Post-Hoc Power-Analyse durchgeführt.

Im Rahmen der zusätzlichen Analyse der Hauptzielparameter nach LOCF-Methode wurde zur Prüfung der Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen die ANOVA mit einem Post-Hoc-Test nach Scheffé angewendet.

Für die Prüfung auf signifikante Unterschiede innerhalb der jeweiligen Gruppen zu Beginn, nach drei Monaten und sechs Monaten der Intervention wurde bei normal-

verteilten Daten der  $t$ -Test für gepaarte Stichproben verwendet. Lag eine Schiefverteilung der Daten vor, erfolgte die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen mehr als zwei unabhängigen Stichproben mit dem H-Test nach Kruskal-Wallis und die Prüfung auf signifikante Unterschiede innerhalb einer Stichprobe vor und nach der Intervention mit dem Wilcoxon Test.

Die Nullhypothese  $H_0$  wurde für die Testverfahren nur dann abgelehnt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß der Festlegung für die Fallzahl  $p \leq 0,05$  betrug. Um die Unterschiede exakter zu spezifizieren, wurde hierbei zwischen statistisch signifikanten ( $p \leq 0,05$ ), hoch signifikanten ( $p \leq 0,01$ ) und höchst signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Differenzen unterschieden. Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen  $p = 0,05$  und  $p = 0,1$  wurden als Trend zur Signifikanz gewertet.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen wurde eine bivariate Korrelationsanalyse durchgeführt. Hier wurde aufgrund der Normalverteilung der Daten der Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) verwendet. Die Stärke des Zusammenhangs wird durch den Betrag des Korrelationskoeffizienten beschrieben und wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der Beurteilungsgrundlage nach Bühl und Zöfel [2005] bewertet. Somit wurden eine sehr geringe ( $r \leq 0,2$ ), eine geringe ( $r > 0,2 - \leq 0,5$ ), eine mittlere ( $r > 0,5 - \leq 0,7$ ), eine hohe ( $r > 0,7 - \leq 0,9$ ) und eine sehr hohe Korrelation ( $r > 0,9$ ) unterschieden.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Beschreibung des Studienkollektivs

#### 4.1.1 Anzahl der Teilnehmer im Studienverlauf und Ursachen für einen Studienausschluss bzw. einen Studienabbruch

Auf den Studienaufruf meldeten sich rund 730 Personen, die einem telefonischen Vorscreening unterzogen wurden. 300 potentiell geeigneten Interessenten wurde zur genaueren Eignungsprüfung ein *CRF*-Screening Fragebogen zugesendet. Aus den ca. 250 zurückgeschickten ausgefüllten Fragebögen konnten 158 Personen ausgewählt werden, die durch Randomisierung den drei Studiengruppen zugeteilt wurden. Während der Depletions-Phase traten acht Personen von der Teilnahme zurück bzw. mussten aufgrund anderer Ursachen (u. a. Medikamentwechsel; im Ausschlussbereich liegende Blutlipidwerte; nicht nüchtern bei Untersuchungstermin) vom weiteren Studienverlauf ausgeschlossen werden. Nach der Basisuntersuchung verblieben somit die Datensätze von 150 Probanden für die Aufnahme in die Interventions-Phase, anhand derer auch die Auswertung der Hauptzielparameter nach LOCF-Methode durchgeführt wurde. Die Anzahl der Studienteilnehmer teilten sich wie folgt auf die drei Studiengruppen auf:

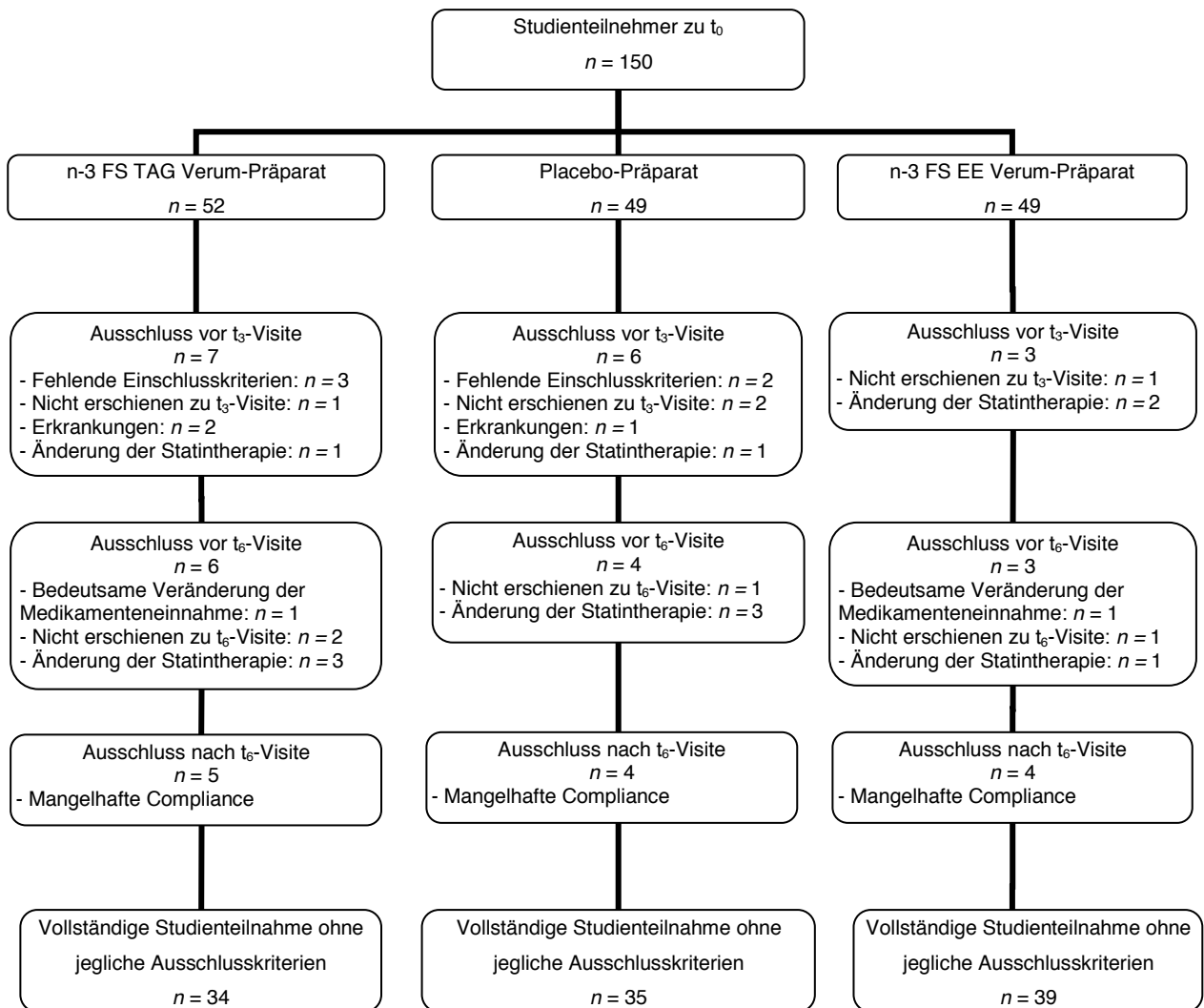
- LC n-3 FS als rTAG: 52 Probanden (TAG-Gruppe)
- Maiskeimöl (Placebo): 49 Probanden (Placebo-Gruppe)
- LC n-3 FS als EE: 49 Probanden (EE-Gruppe).

Während des 6 Monate andauernden Interventionszeitraumes brachen 42 Probanden die Studie auf eigenen Wunsch ab bzw. mussten aufgrund von aufgetretenen Ausschlusskriterien (wie beispielsweise Änderung in der Statindosis, Änderung in der Therapie mit Fettstoffwechsel beeinflussenden Medikamenten, mangelhafte Compliance) aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen werden (vgl. Abbildung 6). Für die statistische Endauswertung nach PP-Methode verblieben folglich 108 Probanden im Kollektiv, die sich folgendermaßen auf die drei Studiengruppen aufteilten:

- TAG-Gruppe: 34 Probanden
- Placebo-Gruppe: 35 Probanden
- EE-Gruppe: 39 Probanden.

Die Ausschlussgründe und Teilnehmerzahlen für jede Untersuchungsgruppe und für die unterschiedlichen Zeitpunkte innerhalb der Studienzeit sind in Abbildung 6 dargestellt.





**Abbildung 6: Teilnehmerzahlen und Gründe für einen Studienausschluss bzw. -abbruch zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  für die drei Untersuchungsgruppen (TAG-, Placebo- und EE-Gruppe).**

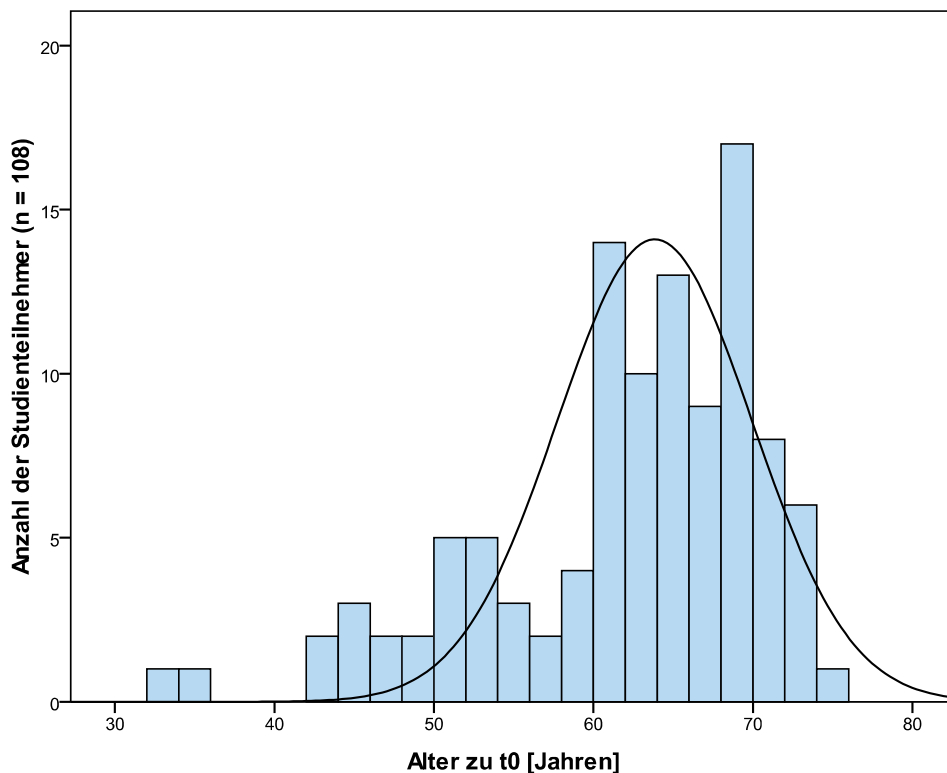
Da bei einigen Blutproben analytische Probleme auftraten, konnten nicht für alle Teilnehmer, die in die Endauswertung nach der PP-Methode mit aufgenommen wurden, komplette Datensätze ausgewertet werden. Demnach unterschied sich die Anzahl der, in die statistischen Einzelanalysen mit aufgenommenen, Datensätze geringfügig. Dies ist in den betreffenden Tabellen und Abbildungen gekennzeichnet.

Insgesamt entsprachen die Datensätze von 108 Studienteilnehmern den Anforderungen für die PP-Auswertung. In die Auswertung nach LOCF-Methode konnten alle 150 Datensätze der zu  $t_0$  in die Studie mit eingeschlossenen Probanden eingehen.

**4.1.2 Geschlechterverteilung, Alter und anthropometrische Daten**

Das Gesamtkollektiv ( $n=108$ ) bestand aus 55 Männern (50,9%) und 53 Frauen (49,1%). Die TAG-Gruppe bestand aus 21 Männern (61,8%) und 13 Frauen (38,2%), die Placebo-Gruppe aus 12 Männern (34,3%) und 23 Frauen (65,7%) und die EE-Gruppe aus 22 Männern (56,4%) und 17 Frauen (43,6%). Die Häufigkeit von Männern und Frauen unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (*Binominal-Test*).

Der Berechnung des Alters wurde das im *CRF*-Screening-Fragebogen angegebene Geburtsdatum zu Grunde gelegt und das Datum der jeweiligen Basisuntersuchung als Bezugszeitpunkt gewählt. Das Mindestalter für eine Studienteilnahme lag bei 30 Jahren, das Höchstalter war auf 75 Jahre angesetzt. Das Durchschnittsalter für das Gesamtkollektiv lag bei  $61,6 \pm 8,5$  Jahren mit einer Spannweite von 33 bis 75 Jahren. Die Verteilung des Alters ist in Abbildung 7 dargestellt. Das mittlere Alter der drei Untersuchungsgruppen lag bei  $61,0 \pm 10,1$  Jahren in der TAG-Gruppe, bei  $62,0 \pm 8,2$  Jahren in der Placebo-Gruppe und bei  $61,6 \pm 7,5$  Jahren in der EE-Gruppe. Das Alter unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den Gruppen (TAG- vs. Placebo-Gruppe:  $p=0,891$ ; TAG- vs. EE-Gruppe:  $p=0,955$ ; EE- vs. Placebo-Gruppe:  $p=0,981$ ; ANOVA).



**Abbildung 7: Altersverteilung im Gesamtkollektiv ( $n=108$ ) zu  $t_0$**

Die erhobenen Daten für Größe, Gewicht und Taillenumfang sowie für den berechneten BMI sind in Tabelle 9 nach Interventionsgruppen getrennt aufgeführt. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass zu keinem der drei Untersuchungszeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in ihren mittleren Absolutwerten dieser Variablen bestanden, wobei der Anstieg im Körpergewicht zu  $t_3$  in der TAG-Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe einen Trend zur Signifikanz aufwies. Ebenso zeigte der Anstieg im Taillenumfang in der EE-Gruppe im Vergleich zur TAG-Gruppe in der Kovarianzanalyse einen Trend zur Signifikanz.

Bei der Analyse der Veränderungen über die drei bzw. sechs Monate Interventionszeitraum konnten signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppen festgestellt werden: In der Placebo-Gruppe konnte ein Trend zur Signifikanz im Anstieg des Taillenumfangs zwischen  $t_0$  und  $t_3$  sowie zwischen  $t_0$  und  $t_6$  berechnet werden. In der EE-Gruppe war ein signifikanter Anstieg im Körpergewicht ( $\Delta t_6-t_0$ :  $0,64 \pm 1,88$  kg) und des damit assoziierten BMI ( $\Delta t_6-t_0$ :  $0,21 \pm 0,62$  kg/m<sup>2</sup>) zu verzeichnen. In der TAG-Gruppe war zwischen  $t_0$  und  $t_3$  ein hochsignifikanter Anstieg des Körpergewichts ( $\Delta t_3-t_0$ :  $0,61 \pm 1,15$ ) und des damit assoziierten BMI ( $\Delta t_3-t_0$ :  $0,19 \pm 0,40$ ) zu verzeichnen, wobei der Anstieg zwischen  $t_0$  und  $t_6$  für den BMI noch etwas höher ausfiel (vgl. Tabelle 9), statistisch jedoch nur einen Trend zur Signifikanz zeigte. Der Grund für diese Ergebnisse in der TAG-Gruppe ist eine niedrigere Probandenzahl bei der Gewichtserhebung zu  $t_3$  aufgrund einer zeitweise defekten Personenwaage.

Tabelle 9: Anthropometrische Daten der drei Untersuchungsgruppen zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (angegeben sind jeweils Mittelwert ± Standardabweichung und die Spannweite)

		TAG (n=34)	Placebo (n=35)	EE (n=39)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
Größe [m]	t <sub>0</sub>	1,72 ± 0,09 (1,55 - 1,88)	1,69 ± 0,10 (1,5 - 1,9)	1,72 ± 0,10 (1,5 - 1,9)			
	t <sub>3</sub>	77,20 ± 11,24 (52,6 - 103,0)	74,55 ± 13,21 (55,0 - 110,2)	76,37 ± 12,93 (53,0 - 102,0)			
Gewicht [kg]	t <sub>3</sub>	77,81 ± 11,72 (51,3 - 104,8) (n=31)	74,58 ± 13,23 (56,0 - 111,5) (n=31)	76,49 ± 12,88 (55,0 - 100,3) (n=39)	<b>0,063</b>	0,770	0,233
	t <sub>6</sub>	77,59 ± 12,36 (52,2 - 103,6)	73,65 ± 13,85 (55,0 - 110,9)	77,01 ± 13,05 (52,5 - 100,3)	0,346	0,259	0,968
	p <sup>d</sup>	<b>0,004</b>	0,892	0,697			
	p <sup>e</sup>	<b>0,082</b>	0,683	<b>0,039</b>			
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	t <sub>0</sub>	26,01 ± 2,66 (20,0 - 30,2)	25,97 ± 3,32 (19,9 - 34,4)	25,76 ± 2,96 (19,0 - 32,3)			
	t <sub>3</sub>	26,21 ± 2,80 (20,0 - 30,4) (n=31)	25,99 ± 3,31 (19,9 - 34,5) (n=31)	25,80 ± 2,93 (19,7 - 32,6) (n=39)	<b>0,070</b>	0,826	0,273
	t <sub>6</sub>	26,32 ± 2,98 (19,89 - 30,56)	25,74 ± 3,43 (19,81 - 34,86)	25,97 ± 2,96 (20,0 - 32,7)	0,316	0,247	0,992
	p <sup>d</sup>	<b>0,007</b>	0,874	0,679			
	p <sup>e</sup>	<b>0,084</b>	0,711	0,037			
Taillen- umfang [cm]	t <sub>0</sub>	92,71 ± 9,14 (68,5 - 110,0)	88,61 ± 10,85 (67,0 - 119,0)	90,86 ± 10,59 (70,0 - 106,0)			
	t <sub>3</sub>	92,84 ± 9,13 (69,0 - 107,0)	89,69 ± 10,40 (69,0 - 116,0)	91,85 ± 10,95 (71,5 - 114,0)	0,483	,956	0,367
	t <sub>6</sub>	93,12 ± 10,52 (69,0 - 110,5)	90,44 ± 10,15 (66,0 - 110,0)	93,44 ± 10,63 (70,0 - 111,0)	0,502	0,361	<b>0,097</b>
	p <sup>d</sup>	0,830	<b>0,072</b>	<b>0,099</b>			
	p <sup>e</sup>	0,665	<b>0,063</b>	<b>0,002</b>			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

### 4.1.3 Lebensstil

#### 4.1.3.1 Ernährungsverhalten

Bis auf zwei Personen, die angaben, sich lacto-ovo-vegetarisch zu ernähren (inklusive Fisch:  $n=1$ ; exklusive Fisch:  $n=1$ ), bestand das Gesamtkollektiv aus Mischköstlern. Je sieben Probanden (6,5%) gaben an, entweder weniger als eine oder mehr als fünf Portionen Obst pro Tag zu verzehren. 53 Studienteilnehmer (49,1%) gaben an, zwischen einer und zwei Portionen Obst am Tag zu konsumieren. Die übrigen Probanden schätzten ihren täglichen Obstverzehr auf durchschnittlich drei bis fünf Portionen. Der Fischverzehr lag bei 75% der Probanden bei einer Portion pro Woche, während 22% der Probanden angaben, zwei bis drei Fischmalzeiten wöchentlich einzunehmen. Je eine Person gab an, entweder nie oder vier bis fünfmal pro Woche Fisch zu verzehren (je 1%). Die Höhe des Obst- und Fischverzehrs unterschied sich zwischen den drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander (Chi<sup>2</sup>-Test).

Sieben Probanden gaben an, krankheitsbedingt eine vom Arzt verordnete Diät einzuhalten, wobei es sich in sechs Fällen um eine fett- und cholesterolreduzierte Diät handelte und in einem Fall um eine Diabetesdiät. 17 weitere Probanden führten an, auch ohne ärztliche Verordnung eine besondere Kostform zu praktizieren: 14 Teilnehmer bezeichneten ihre Ernährung als fett- und cholesterolreduziert, drei weitere gaben an, eine Diät zur Gewichtsreduktion durchzuführen.

#### 4.1.3.2 Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln

Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wurde von der Hälfte der Probanden angegeben, wobei 60% dieser Personengruppe eine tägliche Anwendung von Supplementen anführte. Wöchentlich griffen 11,2% und gelegentlich 27,8% auf Nährstoffpräparate zurück (keine Angaben zur Häufigkeit der Anwendung: 1%). Insgesamt waren 40,7% der Anwender von Nahrungsergänzungsmitteln männlich und 59,3% weiblich.

#### 4.1.3.3 Rauchverhalten

Lediglich 14 Personen (13%) des Studienkollektivs waren aktive Raucher, wobei zwei davon angaben, nur gelegentlich zu rauchen. Vier Personen führten einen moderaten Tabakkonsum von einer bis neun täglich gerauchten Zigaretten an, sechs Personen rauchten durchschnittlich 10-19 Zigaretten täglich und zwei waren mit einem Zigarettenkonsum von täglich mehr als 20 Zigaretten als starke Raucher zu bezeichnen. Mit Ausnahme eines Pfeifenrauchers handelte es sich bei den aktiven Rauchern ausschließlich

um Zigarettenraucher. Die übrigen Studienteilnehmer hatten entweder noch nie geraucht (52,7%) oder hatten das Rauchen vor mehr als drei Jahren eingestellt (34,3%).

#### 4.1.3.4 Körperliche Aktivität

Im Rahmen des Screenings im Vorfeld der Studie wurde nach der Häufigkeit der sportlichen Aktivität gefragt, wobei keine Spezifizierung nach Art und Intensität der Betätigung vorgenommen wurde. Die Angaben sind daher lediglich als Trend und rein deskriptiv zu betrachten. Eine der 108 Personen des Kollektivs hatte keine Angaben zu ihrer wöchentlichen sportlichen Aktivität gemacht (0,9%). Vier der verbleibenden 107 Probanden gaben an, keinerlei sportlicher Aktivität nachzugehen (3,7%) und acht Personen (7,4%) führten weniger als eine Stunde Sport pro Woche an. 45 Studienteilnehmer (41,7%) machten zum Zeitpunkt des Screenings durchschnittlich eine bis drei Stunden Sport pro Woche und weitere 33 Personen bezifferten ihre körperliche wöchentliche Aktivität auf drei bis fünf Stunden (30,6%). Am aktivsten waren 17 Probanden (15,7%) mit wöchentlich mehr als fünf Stunden körperlicher Aktivität.

#### 4.1.4 Vitalparameter: Blutdruck und Herzschlagfrequenz

Zu allen drei Messzeitpunkten lagen die mittleren Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck im nichthypertensiven sowie für die mittlere Herzschlagfrequenz im als normal bewerteten Bereich<sup>7</sup> (vgl. 8.5 im Anhang). Sowohl in der TAG-Gruppe als auch in der EE-Gruppe war ein Sinken des systolischen Blutdrucks zwischen  $t_0$  und  $t_3$  mit einem Trend zur Signifikanz zu verzeichnen ( $t$ -Test bei verbundenen Stichproben, TAG-Gruppe:  $p=0,060$ ; EE-Gruppe:  $p=0,059$ ). Zwischen  $t_0$  und  $t_6$  sank der Wert in der EE-Gruppe signifikant ( $p=0,046$ ).

Der Vergleich zwischen den drei Studiengruppen ergab weder mittels ANOVA noch unter Anwendung der Kovarianzanalyse mit dem jeweiligen  $t_0$ -Wert als Kovariate signifikante Unterschiede in den systolischen Blutdruckwerten. Lediglich das Sinken der Herzschlagfrequenz zu  $t_3$  unterschied sich zwischen der EE- und der Placebo-Gruppe mit einem Trend zur Signifikanz (ANCOVA,  $p=0,056$ ).

---

<sup>7</sup> Beim erwachsenen, nicht antihypertensiv vorbehandelten Personen, besteht eine Hypertonie nach Definition der WHO, wenn der systolische Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und der diastolische Blutdruck  $\geq 90$  mmHg betragen [Chalmers et al., 1999]. Die als normal bezeichnete Herzschlagfrequenz liegt beim Erwachsenen in Ruhe bei 50 – 100 Schlägen/Minute [Thews et al., 1999].

## 4.2 Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembranen

Im Folgenden werden die Ergebnisse bezüglich der FS-Zusammensetzung in den RBC als absolute Werte für den prozentualen Gehalt von LA, AA, EPA, DHA und von der Summe aus EPA und DHA (Omega-3 Index) dargestellt. Die Höhe der über die Nahrung aufgenommenen n-3- und n-6 FS-Menge hat einen Einfluss auf die Effizienz der endogenen Konversion. So können sich durch die EPA+DHA-Supplementierung auch für den Gehalt der n-6 FS Veränderungen in den RBC ergeben (vgl. Tabelle 15 und Tabelle 16). Daher werden hier auch die Ergebnisse für die LC n-6 FS AA und die SC n-6 FS LA dargestellt. Die Ausgangswerte der hier aufgeführten FS unterschieden sich zwischen den Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander, so dass vergleichbare Ausgangsbedingungen angenommen werden konnten (vgl. Tabelle-A V im Anhang).

Die Ergebnisse für alle bestimmten Fettsäuren können in Tabelle-A V und Tabelle-A VI im Anhang eingesehen werden.

Für die Zwischengruppenunterschiede der Omega-3 Index-Differenzen wurde neben der Auswertung des PP-Kollektives ( $n=108$ ) auch das LOFC-Kollektiv ( $n=150$ ) ausgewertet. Alle weiteren Analysen der FS-Veränderungen in den RBCm beziehen sich ausschließlich auf das PP-Kollektiv.

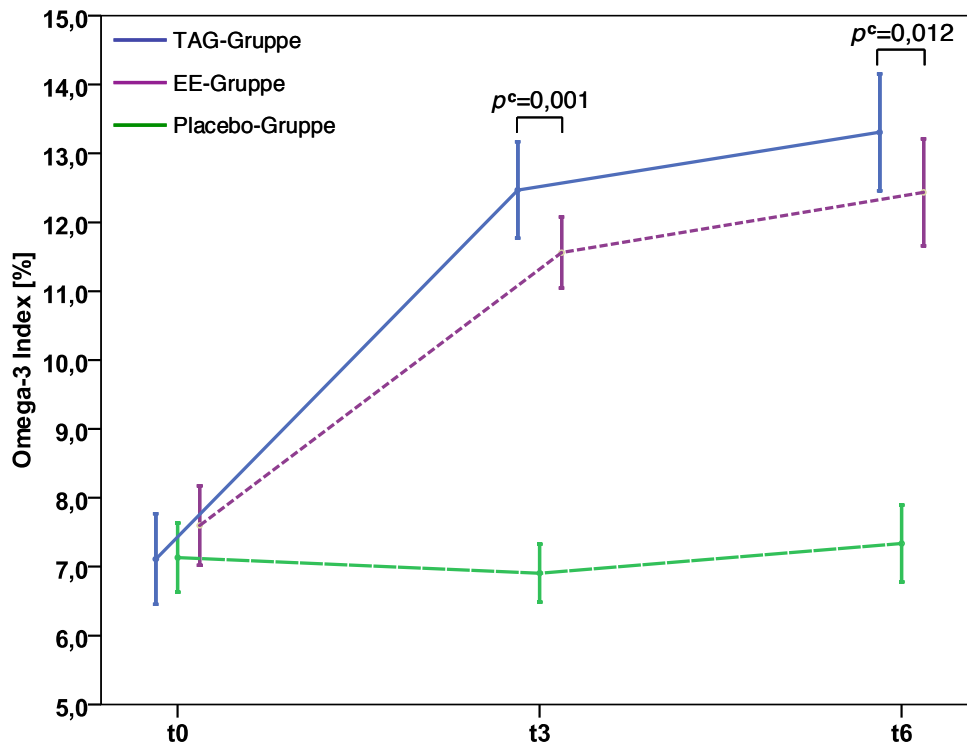
### 4.2.1 Omega-3 Index

#### Auswertung des PP-Kollektivs

Für die Differenzen im Omega-3 Index ergab die Post-Hoc Power-Analyse im PP-Kollektiv ( $n=108$ ) eine Power von 100% für beide Verum-Gruppen im Vergleich zu Placebo-Gruppe. Die Effektstärke für den Vergleich TAG- vs. Placebo-Gruppe lag bei  $d=3,579$ , während die Power für den Vergleich zwischen der EE- und der Placebo-Gruppe mit einer Effektstärke von  $d=2,645$  etwas niedriger lag. Die Power lag für den Vergleich der TAG- mit der EE-Gruppe bei 79,1% mit einer Effektstärke von  $d=0,659$ .

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte für den Omega-3 Index für die drei Interventionsgruppen zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  aufgeführt und zur besseren Anschaulichkeit in Abbildung 8 dargestellt.

In Abbildung 8 sind die Absolutwerte für den prozentualen Gehalt an EPA in den RBCm für jede der drei Untersuchungsgruppen zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  aufgeführt und die Signifikanzniveaus für den Mittelwertvergleich mittels ANCOVA zwischen den beiden Verum-Gruppen dargestellt.



**Abbildung 8: Omega-3 Index [%] zu den drei Untersuchungszeitpunkten  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  in der TAG-, EE- und Placebo-Gruppe. (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler); <sup>c</sup>: Vergleich der Absolutwerte der Verum-Gruppen mittels ANCOVA; Kovariate  $t_0$ -Wert des Omega-3 Index, Faktor: Interventionsgruppe**

Im Vergleich zu den Ausgangswerten stieg der Omega-3 Index in beiden Verum-Gruppen in den ersten drei Monaten der Interventionsstudie höchstsignifikant an ( $p < 0,001$ ). Die Werte in der Placebo-Gruppe hingegen veränderten sich nicht signifikant (vgl. Tabelle 10). Der Vergleich der Werte zwischen den Gruppen zu  $t_3$  mittels ANCOVA zeigte, dass sich beide Verum-Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  von den Werten der Placebo-Gruppe unterschieden. Zudem war der Omega-3 Index in der TAG-Gruppe im Vergleich zur EE-Gruppe höchstsignifikant erhöht ( $p = 0,001$ ).

Nach dreimonatiger Intervention mit EPA+DHA als TAG oder als EE ergab sich demnach bereits eine erhöhte Bioverfügbarkeit der LC n-3 FS aus TAG gegenüber EE.

Bis zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung stieg der Omega-3 Index in der TAG-Gruppe auf  $13,31 \pm 2,48\%$  und in der EE-Gruppe auf  $12,43 \pm 2,43\%$  an ( $p < 0,001$ ). In der Placebo-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Der Vergleich der drei Gruppen zu  $t_6$  mittels ANCOVA ergab, dass sich beide Verum-Gruppen mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  von den Werten der Placebo-Gruppe unterschieden. Der Unterschied zwischen den beiden Verum-Gruppen war ebenfalls mit  $p = 0,012$  signifikant. Demnach war auch nach einer Interventionsdauer von sechs Monaten eine höhere Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus rTAG- im Vergleich zu EE-Supplementen zu verzeichnen.



**Tabelle 10: Omega-3 Index der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n</i> =34	<b>Placebo</b> <i>n</i> =35	<b>EE</b> <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
Omega-3 Index [%]	t <sub>0</sub>	7,11 ± 1,91	7,13 ± 1,48	7,60 ± 1,80			
	t <sub>3</sub>	12,47 ± 2,04	6,91 ± 1,24	11,56 ± 1,61	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
	t <sub>6</sub>	13,31 ± 2,48	7,34 ± 1,65	12,43 ± 2,43	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,012</b>
	<i>p</i> <sup>d</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,147	<b>&lt;0,001</b>			
	<i>p</i> <sup>e</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,342	<b>&lt;0,001</b>			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

### **Auswertung des LOFC-Kollektivs**

In Tabelle 11 sind die Auswertungsergebnisse für die nach LOCF-Methode durchgeführten Analysen aufgeführt. Es wurden die Mittelwerte der absoluten Differenzen der Werte von t<sub>0</sub> minus der Werte der t<sub>3</sub> bzw. der t<sub>6</sub> Untersuchung verglichen.

**Tabelle 11: Absolute Differenzen des Omega-3 Index drei LOCF-Untersuchungsgruppen (TAG-Gruppe: *n*=52; Placebo-Gruppe: *n*=49; EE-Gruppe: *n*=49) zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> ( $\Delta t_3-t_0$ ) sowie zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub> ( $\Delta t_6-t_0$ ), (angegeben sind jeweils Mittelwert ± Standardabweichung)**

<b>Absolute Differenz</b>		<b>LOCF-TAG</b> <i>n</i> =52	<b>LOCF-Placebo</b> <i>n</i> =49	<b>LOCF-EE</b> <i>n</i> =49	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
Omega-3 Index [%]	$\Delta t_3-t_0$	-0,05 ± 1,13	0,00 ± 1,04	0,08 ± 0,78	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>
	$\Delta t_6-t_0$	-0,05 ± 0,80	-0,05 ± 0,80	0,03 ± 0,78	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,064</b>

<sup>a</sup> ANOVA und Scheffé Post-Hoc-Test, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

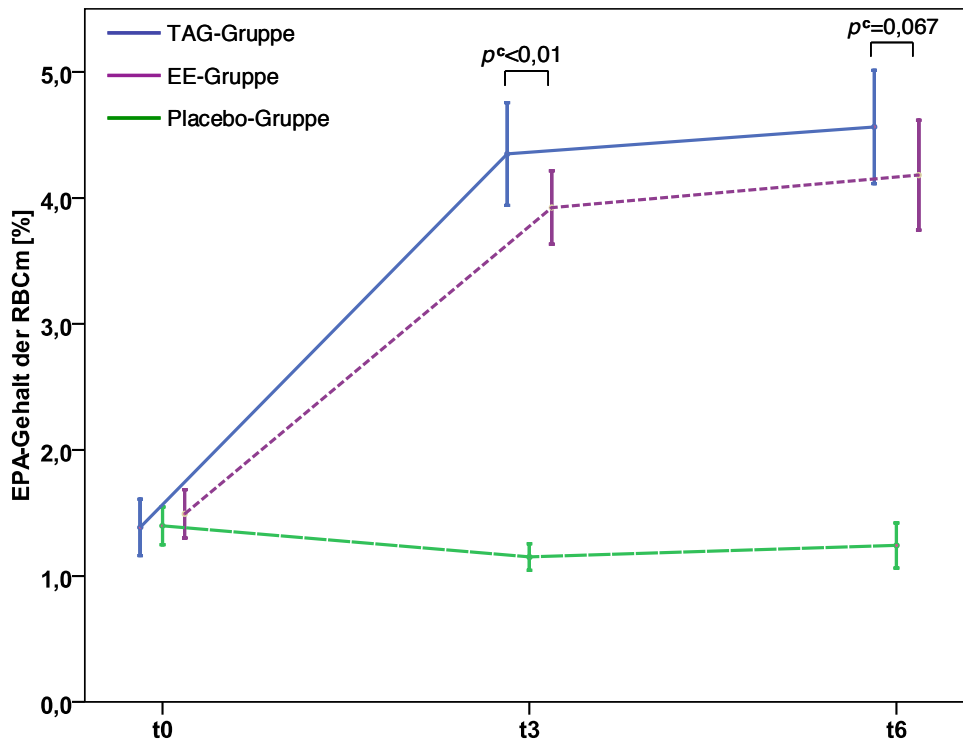
<sup>b</sup> ANOVA und Scheffé Post-Hoc-Test, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANOVA und Scheffé Post-Hoc-Test, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

Die Post-Hoc Power-Analyse ergab für das LOFC-Kollektiv (*n*=150) eine Power von 100% für beide Verum-Gruppen vs. Placebo-Gruppe. Die Effektstärke für den Vergleich TAG- vs. Placebo-Gruppe lag bei *d*=2,538, während sie für den Vergleich EE- vs. Placebo-Gruppe *d*=2,345 betrug. Die Power lag für den Vergleich TAG- vs. EE-Gruppe bei 52,6% (Effektstärke *d*=0,408). Es ergaben sich im Vergleich zwischen den Verum-Gruppen zwar leichte Unterschiede in den Signifikanzen zu den Ergebnissen in Tabelle 10, es zeigten sich allerdings ähnliche Verhältnisse wie in der Auswertung nach PP. Demnach waren die Werte für den Omega-3 Index der TAG-Gruppe (*n*=52) und der EE-Gruppe (*n*=49) zu t<sub>3</sub> mit *p*=0,013 signifikant unterschiedlich. Der Unterschied war zu t<sub>6</sub> mit *p*=0,064 als tendenziell signifikant zu bezeichnen. Die Ergebnisse, die auf der Auswertung des PP-Kollektivs basieren, konnten folglich durch die Auswertung nach LOFC bestätigt werden.

#### 4.2.2 EPA

In Abbildung 9 sind die Absolutwerte für den prozentualen Gehalt an EPA in den RBCm für jede der drei Untersuchungsgruppen zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  aufgeführt (vgl. Tabelle 12) und die Signifikanzniveaus für den Mittelwertvergleich zwischen den beiden Verum-Gruppen dargestellt.



**Abbildung 9:** EPA-Gehalt in den Erythrozytenmembranen (RBCm) [%] zu den drei Untersuchungszeitpunkten  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  in der TAG-, EE- und Placebo-Gruppe. (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler); <sup>c</sup>: Vergleich der Absolutwerte der Verum-Gruppen mittels ANCOVA; Kovariate  $t_0$ -Wert des EPA-Gehaltes in den RBCm, Faktor: Interventionsgruppe

Die Veränderungen zwischen  $t_0$  und  $t_3$  waren in allen Gruppen signifikant (Verum-Gruppen:  $p < 0,001$ , Placebo-Gruppe:  $p = 0,001$ ). Bis zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung  $t_6$  stiegen die EPA-Werte in den RBC im Vergleich zu  $t_0$  in den Verum-Gruppen weiterhin signifikant an ( $p < 0,001$ ). In der Placebo-Gruppe war ein leichtes Absinken der Werte mit einem Trend zur Signifikanz zu verzeichnen (vgl. Tabelle 12).

Die Werte für den EPA-Gehalt der RBCm zu  $t_3$  unterschieden sich sowohl zwischen den jeweiligen Verum-Gruppen und der Placebo-Gruppe signifikant ( $p < 0,001$ ) als auch zwischen den beiden Verum-Gruppen ( $p = 0,009$ , vgl. Tabelle 12). Die Werte für den EPA-Gehalt der RBCm zu  $t_6$  unterschieden sich ebenfalls zwischen den Verum-Gruppen und der Placebo-Gruppe signifikant ( $p < 0,001$ ), wobei der Vergleich der Verum-Gruppen zu  $t_6$  hingegen nur noch einen Trend zu Signifikanz zeigte (TAG- vs. EE-Gruppe:  $p = 0,067$ ).

**Tabelle 12: Prozentualer Gehalt an EPA in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n</i> =34	<b>Placebo</b> <i>n</i> =35	<b>EE</b> <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
20:5n-3 [%]	t <sub>0</sub>	1,39 ± 0,65	1,40 ± 0,44	1,49 ± 0,60			
	t <sub>3</sub>	4,35 ± 1,19	1,15 ± 0,31	3,92 ± 0,91	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
	t <sub>6</sub>	4,56 ± 1,31	1,24 ± 0,53	4,18 ± 1,36	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,067</b>
	<i>p</i> <sup>d</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>			
	<i>p</i> <sup>e</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,071</b>	<b>&lt;0,001</b>			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

#### 4.2.3 DPA

Zu t<sub>3</sub> und zu t<sub>6</sub> lagen die mittleren DPA-Spiegel in der TAG-Gruppe und in der EE-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (*p*<0,001). Die Mittelwerte der beiden Verum-Gruppen unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 13).

**Tabelle 13: Prozentualer Gehalt an Docosapentaensäure (DPA, C22:5n-3) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n</i> =34	<b>Placebo</b> <i>n</i> =35	<b>EE</b> <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
22:5n-3 [%]	t <sub>0</sub>	2,70 ± 0,37	2,73 ± 0,40	2,86 ± 0,45			
	t <sub>3</sub>	3,85 ± 0,46	2,80 ± 0,36	3,80 ± 0,39	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,328
	t <sub>6</sub>	4,01 ± 0,60	2,75 ± 0,47	3,92 ± 0,48	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,407
	<i>p</i> <sup>d</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,158	<b>&lt;0,001</b>			
	<i>p</i> <sup>e</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,878	<b>&lt;0,001</b>			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

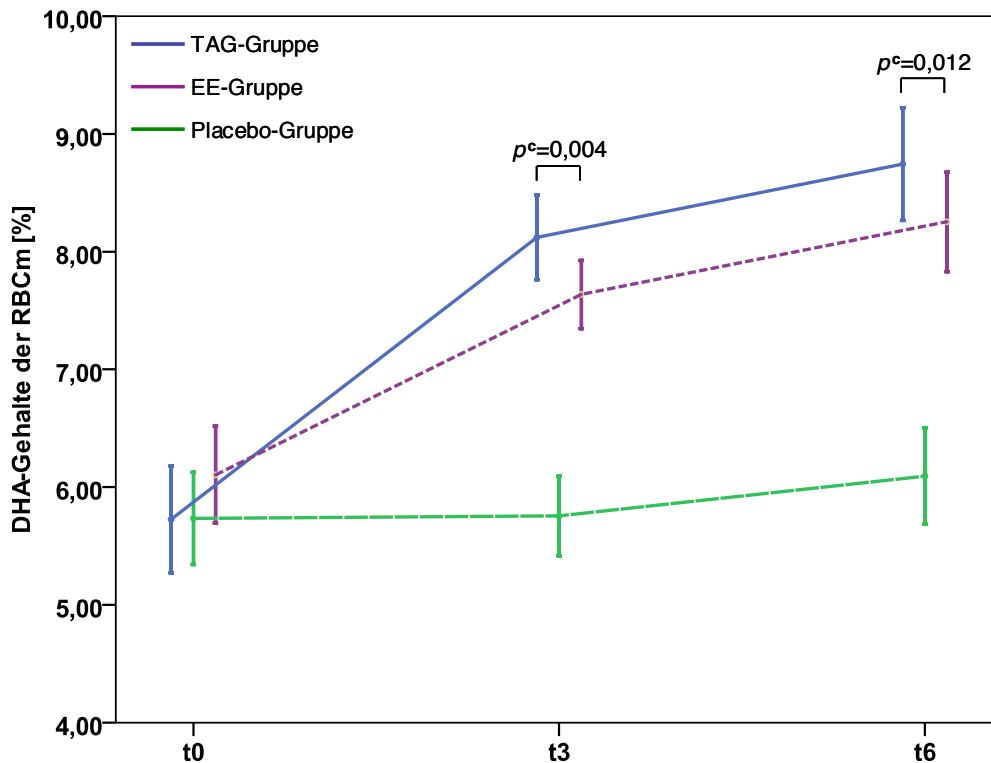
<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

Wie Tabelle 13 zu entnehmen ist, ergab der *t*-Test für gepaarte Stichproben, dass die DPA-Spiegel in den jeweiligen Verum-Gruppen zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> sowie zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub> signifikant anstiegen (*p*<0,001). Zudem lagen die Werte der Verum-Gruppen zu t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> höchstsignifikant über denen der Placebo-Gruppe.

#### 4.2.4 DHA

In Abbildung 10 sind die Absolutwerte für den prozentualen Gehalt an DHA in den RBCm für jede der drei Untersuchungsgruppen zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  aufgeführt und die Signifikanzniveaus für den Mittelwertvergleich zwischen den beiden Verum-Gruppen dargestellt.



**Abbildung 10:** DHA-Gehalt in den Erythrozytenmembranen (RBCm) [%] zu den drei Untersuchungszeitpunkten  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  in der TAG-, EE- und Placebo-Gruppe. (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler); <sup>c</sup>: Vergleich der Absolutwerte der Verum-Gruppen mittels ANCOVA; Kovariate  $t_0$ -Wert des DHA-Gehaltes in den RBCm, Faktor: Interventionsgruppe

In den ersten drei Monaten der Interventionsstudie stiegen die DHA-Anteile in den RBCm in beiden Verum-Gruppen höchstsignifikant an (vgl. Tabelle 14). Bis zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung stiegen die DHA-Werte in den RBCm im Vergleich zu  $t_0$  in der TAG-Gruppe und in der EE-Gruppe ebenfalls höchstsignifikant an ( $\Delta t_6-t_0$ : TAG-Gruppe  $+3,02 \pm 1,27$ ; EE-Gruppe  $+2,15 \pm 1,28$ ;  $p < 0,001$ ). In der Placebo-Gruppe gab es einen leichten und im Vergleich zu den  $t_0$ -Werten signifikanten Anstieg ( $\Delta t_6-t_0$ :  $+0,36 \pm 0,93$ ;  $p = 0,029$ ).

**Tabelle 14: Prozentualer DHA-Gehalt in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n</i> =34	<b>Placebo</b> <i>n</i> =35	<b>EE</b> <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
22:6n-3 [%]	t <sub>0</sub>	5,73 ± 1,32	5,73 ± 1,16	6,11 ± 1,29			
	t <sub>3</sub>	8,12 ± 1,05	5,76 ± 1,00	7,64 ± 0,90	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>
	t <sub>6</sub>	8,74 ± 1,40	6,09 ± 1,21	8,25 ± 1,32	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,012</b>
	<i>p</i> <sup>d</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,860	<b>&lt;0,001</b>			
	<i>p</i> <sup>e</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,029</b>	<b>&lt;0,001</b>			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

Der Vergleich der Absolutwerte zwischen den Gruppen zu t<sub>3</sub> zeigte, dass sich beide Verum-Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  von den Werten der Placebo-Gruppe unterschieden. Der Unterschied zwischen den beiden Verum-Gruppen war ebenfalls signifikant ( $p = 0,004$ ). Der Vergleich der drei Gruppen zur Abschlussuntersuchung ergab, dass sich beide Verum-Gruppen mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  von den Werten der Placebo-Gruppe unterschieden. Der Unterschied zwischen den beiden Verum-Gruppen war mit  $p = 0,012$  signifikant, wobei die DHA-Werte der TAG-Gruppe höher lagen als die der EE-Gruppe.

#### 4.2.5 Linolsäure (LA)

Aus Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass der mittlere LA-Gehalt nach den ersten drei Monaten der Intervention in beiden Verum-Gruppen signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe lag (TAG-Gruppe:  $p = 0,029$ ; EE-Gruppe:  $p = 0,005$ ). In der Placebo-Gruppe stiegen die Werte hingegen leicht, aber nicht signifikant an. Zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> und zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub> sanken die LA-Werte in der TAG-Gruppe ab, in der Placebo-Gruppe stiegen die Werte weiter an. In der EE-Gruppe war zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> ein Sinken, doch zwischen t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> wieder ein leichter Anstieg der LA-Spiegel zu beobachten (vgl. Tabelle 15).

Zu t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> lagen die Werte der Verum-Gruppen signifikant unter denen der Placebo-Gruppe. Die Werte der beiden Verum-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 15).

**Tabelle 15: Prozentualer Gehalt an Linolsäure (LA, 18:2n-6) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n</i> =34	<b>Placebo</b> <i>n</i> =35	<b>EE</b> <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
18:2n-6 [%]	t <sub>0</sub>	11,73 ± 1,53	12,09 ± 2,17	12,61 ± 1,95			
	t <sub>3</sub>	11,04 ± 1,74	12,65 ± 1,78	11,70 ± 1,83	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	0,529
	t <sub>6</sub>	10,96 ± 1,62	13,04 ± 2,55	11,88 ± 1,96	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,230
	<i>p</i> <sup>d</sup>	<b>0,029</b>	0,115	<b>0,005</b>			
	<i>p</i> <sup>e</sup>	<b>0,008</b>	<b>0,015</b>	<b>0,022</b>			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

#### 4.2.6 Arachidonsäure (AA)

Wie Tabelle 16 zu entnehmen ist, lagen die mittleren AA-Spiegel nach den ersten drei Monaten sowie nach sechs Monaten der Intervention in der TAG-Gruppe und in der EE-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Verum-Gruppen und der Placebo-Gruppe waren höchstsignifikant, die Mittelwerte der beiden Verum-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

**Tabelle 16: Prozentualer Gehalt an Arachidonsäure (AA, 20:4n-6) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n</i> =34	<b>Placebo</b> <i>n</i> =35	<b>EE</b> <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
20:4n-6 [%]	t <sub>0</sub>	15,39 ± 1,93	16,16 ± 1,99	15,44 ± 1,40			
	t <sub>3</sub>	13,71 ± 1,77	16,18 ± 1,57	14,08 ± 1,53	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,300
	t <sub>6</sub>	13,20 ± 2,09	17,01 ± 2,32	13,42 ± 1,47	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,574
	<i>p</i> <sup>d</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,949	<b>&lt;0,001</b>			
	<i>p</i> <sup>e</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,055</b>	<b>&lt;0,001</b>			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

Der t-Test für gepaarte Stichproben ergab, dass die AA-Spiegel in den jeweiligen Verum-Gruppen zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> sowie zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub> signifikant abfielen (*p*<0,001). Die Werte in der Placebo-Gruppe blieben zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> nahezu unverändert. Die sechsmonatige Einnahme des Placebo-Präparates hatte jedoch einen Anstieg des RBC-AA-Gehaltes mit Trend zur Signifikanz zur Folge (*p*=0,055).

#### 4.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Fettsäureprofil der Erythrozytenmembranen

Die Messwerte der in diesem Kapitel 4.2 aufgeführten FS waren normal verteilt. Wie aus Tabelle 10 bis Tabelle 16 zu entnehmen ist, zeigten sich im Studienverlauf folgende Veränderungen der prozentualen FS-Komposition der RBCm:

- Der **Omega-3 Index** stieg, verglichen mit den Ausgangswerten, in beiden Verum-Gruppen innerhalb der Interventionszeit höchstsignifikant an. Zu den Untersuchungszeitpunkten  $t_3$  und  $t_6$  lag der Omega-3 Index höchstsignifikant über dem Wert der Placebo-Gruppe und der Wert der TAG-Gruppe war zudem im Vergleich zum Wert der EE-Gruppe signifikant erhöht.
- Der jeweilige Gehalt der LC n-3 FS **EPA** und **DHA** stieg in beiden Verum-Gruppen von  $t_0$  zu  $t_3$  und von  $t_0$  zu  $t_6$  höchstsignifikant an. Zudem lagen die Werte für diese Parameter in beiden Verum-Gruppen zu  $t_3$  und  $t_6$  höchstsignifikant über denen der Placebo-Gruppe. Die EPA- und DHA-Gehalte waren zu  $t_3$  in der TAG-Gruppe signifikant höher als in der EE-Gruppe. Zu  $t_6$  war der DHA-Gehalt signifikant höher als der in der EE-Gruppe. Der Gehalt von EPA in den RBCm unterschied sich zu  $t_6$  nicht zwischen den Verum-Gruppen.
- Der Gehalt an **DPA** stieg in beiden Verum-Gruppen von  $t_0$  zu  $t_3$  und von  $t_0$  zu  $t_6$  höchstsignifikant an. Zudem lagen die Werte für diese Parameter in beiden Verum-Gruppen zu  $t_3$  und  $t_6$  höchstsignifikant über denen der Placebo-Gruppe. Der Anstieg von DPA zwischen  $t_0$  und  $t_3/t_6$  unterschied sich nicht zwischen den Verum-Gruppen.
- Die n-6 FS **LA** und **AA** sanken in beiden Verum-Gruppen signifikant zwischen  $t_0$  und  $t_3$  sowie zwischen  $t_0$  und  $t_6$ . Auch der Vergleich der Verum-Gruppen mit der Placebo-Gruppe konnte signifikante bis höchstsignifikante Verringerungen dieser FS im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufzeigen. Die Einnahme des LA-haltigen Placebos hatte einen signifikanten Anstieg der LA und einen trendweise signifikanten Anstieg der AA in den RBCm der Placebo-Gruppe zur Folge.

## 4.3 Serumlipide

Für die Untersuchung der Wirkung von LC n-3 FS auf die Serum-Lipid-Spiegel wurden neben den TAG-Spiegeln auch die TC-, LDL-C- und HDL-C-Spiegel ausgewertet. Für die Zwischengruppenunterschiede der TAG-Spiegel-Differenzen wurde neben der Auswertung des PP-Kollektives ( $n=108$ ) auch das LOFC-Kollektiv ( $n=150$ ) ausgewertet. Alle weiteren Analysen beziehen sich ausschließlich auf das PP-Kollektiv.

### 4.3.1 TAG-Spiegel

#### Auswertung des PP-Kollektivs ( $n=108$ )

Die Post-Hoc Power-Analyse ergab für die Differenzen in den TAG-Spiegeln zwischen der TAG-Gruppe und der Placebo-Gruppe eine Power von 89,4% mit einer Effektstärke von  $d=0,783$ , während die Power für den Vergleich zwischen der EE- und der Placebo-Gruppe hier etwas niedriger lag (21,3% mit einer Effektstärke von  $d=0,278$ ).

Zur Basisuntersuchung lag der TAG-Spiegel im Gesamtkollektiv ( $n=108$ ) im Mittel bei 1,69 mmol/l und ist damit in Bezug auf die in Tabelle 1 aufgeführten Grenzwerte von 1,7 mmol/l als gerade noch wünschenswert zu bezeichnen. 39,8% der Probanden hatten TAG-Ausgangsspiegel von  $\geq 1,7$  mmol/l und wiesen damit grenzwertige bzw. erhöhte Werte auf (vgl. Tabelle 17).

Die TAG-Spiegel waren zu allen drei Untersuchungszeitpunkten in jeder der drei Interventionsgruppen normal verteilt. Der Vergleich der Mittelwerte zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 17 und Tabelle-A VII).

Innerhalb der Gruppen zeigte der Mittelwertvergleich der drei Untersuchungszeitpunkte, dass in der TAG-Gruppe der TAG-Spiegel von  $t_0$  zu  $t_3$  um 16,7% des  $t_0$ -Wertes und von  $t_0$  zu  $t_6$  um 18,7% absank (vgl. auch Tabelle 17). In den beiden anderen Gruppen waren die Veränderungen der TAG-Spiegel über die drei bzw. sechs Monate Interventionszeit nicht signifikant.

Der Vergleich der TAG-Spiegel zwischen den Gruppen unter Einbeziehen des Ausgangswertes als Kovariate zeigte, dass sich die TAG-Spiegel der TAG-Gruppe zu  $t_3$  mit einem Trend zur Signifikanz und zu  $t_6$  signifikant von den TAG-Spiegeln der Placebo-Gruppe unterschieden. Die Werte der EE-Gruppe verglichen mit denen der Placebo-Gruppe zeigten keine Unterschiede. Auch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den TAG-Spiegeln der Verum-Gruppen.



**Tabelle 17: TAG-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwerte ± Standardabweichung)**

	TAG n=34	Placebo n=35	EE n=39	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	
TAG [mmol/l]	t <sub>0</sub>	1,84 ± 0,83	1,51 ± 0,74	1,74 ± 1,00			
	t <sub>3</sub>	1,53 ± 0,58	1,60 ± 0,70	1,58 ± 0,84	<b>0,056</b>	0,139	0,349
	t <sub>6</sub>	1,50 ± 0,56	1,52 ± 0,71	1,57 ± 0,77	<b>0,010</b>	0,496	0,267
	p <sup>d</sup>	<b>0,014</b>	0,333	0,103			
	p <sup>e</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,887	0,196			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

### **Auswertung des LOFC-Kollektivs (n=150)**

In Tabelle 18 sind die Auswertungsergebnisse für das LOFC-Kollektiv aufgeführt. Es wurden die Mittelwerte der absoluten Differenzen der Werte der Basisuntersuchung minus der Werte der t<sub>3</sub> bzw. der t<sub>6</sub> Untersuchung mittels ANOVA und Scheffé Post Hoc-Test zwischen den Gruppen verglichen. Die Post-Hoc Power-Analyse ergab für das LOFC-Kollektiv für die Differenzen in den TAG-Spiegeln zwischen der TAG-Gruppe und der Placebo-Gruppe eine Power von 61,6% mit einer Effektstärke von d=0,454, während die Power für den Vergleich zwischen der EE- und der Placebo-Gruppe etwas niedriger lag (15,3% mit einer Effektstärke von d=0,193). Es ergaben sich zwar leichte Unterschiede in den Signifikanzen zu den Ergebnissen in Tabelle 17, es zeigten sich allerdings ähnliche Verhältnisse wie in der Auswertung nach PP. Demnach waren die Werte der TAG-Gruppe (n=52) und der Placebo-Gruppe (n=49) zu t<sub>3</sub> mit p=0,026 signifikant unterschiedlich. Der Unterschied war zu t<sub>6</sub> mit p=0,056 als tendenziell signifikant unterschiedlich zu bezeichnen. Die Ergebnisse, die auf der Auswertung des PP-Kollektivs basieren, konnten folglich durch die Auswertung nach LOFC bestätigt werden.

**Tabelle 18: Absolute Differenzen des TAG-Spiegels der drei LOFC-Untersuchungsgruppen (TAG-Gruppe: n=52; Placebo-Gruppe: n=49; EE-Gruppe: n=49) zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub> (Δt<sub>3</sub>-t<sub>0</sub>) sowie zwischen t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub> (Δt<sub>6</sub>-t<sub>0</sub>), (angegeben sind jeweils Mittelwert ± Standardabweichung)**

Absolute Differenz	LOCF-TAG n=52	LOCF-Placebo n=49	LOCF-EE n=49	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	
TAG [mmol/l]	Δt <sub>3</sub> -t <sub>0</sub>	-0,12 ± 0,76	0,02 ± 0,77	0,01 ± 0,65	<b>0,026</b>	0,562	0,286
	Δt <sub>6</sub> -t <sub>0</sub>	-0,06 ± 0,61	-0,07 ± 0,67	0,02 ± 0,63	<b>0,056</b>	0,732	0,271

<sup>a</sup> ANOVA und Scheffé Post-Hoc-Test, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANOVA und Scheffé Post-Hoc-Test, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANOVA und Scheffé Post-Hoc-Test, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

### Abhängigkeit der TAG-Senkung vom Ausgangsspiegel

Untersuchungsergebnisse anderer Arbeitsgruppen legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der TAG-Spiegelsenkung im Serum durch EPA+DHA-Supplementierung und der Höhe der Ausgangsspiegel besteht (vgl. 2.2.8.1). Um diesen Zusammenhang auch für das hier untersuchte Kollektiv zu überprüfen, wurden für jede Untersuchungsgruppe die  $t_0$ -Werte mit den absoluten Differenzen  $\Delta_{t_6-t_0}$  korreliert. Abbildung 1 zeigt die Korrelation der TAG-Spiegel der Basisuntersuchung mit den absoluten Differenzen  $t_6-t_0$  für die TAG-Gruppe. Der ermittelte Korrelationskoeffizient lag bei  $r=0,751$  ( $p<0,001$ ), womit die Korrelation als hoch zu bezeichnen ist (vgl. 3.7.2). Für die EE-Gruppe und die Placebo-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen TAG-Ausgangsspiegel und den Veränderungen zu  $t_3$  oder  $t_6$ .

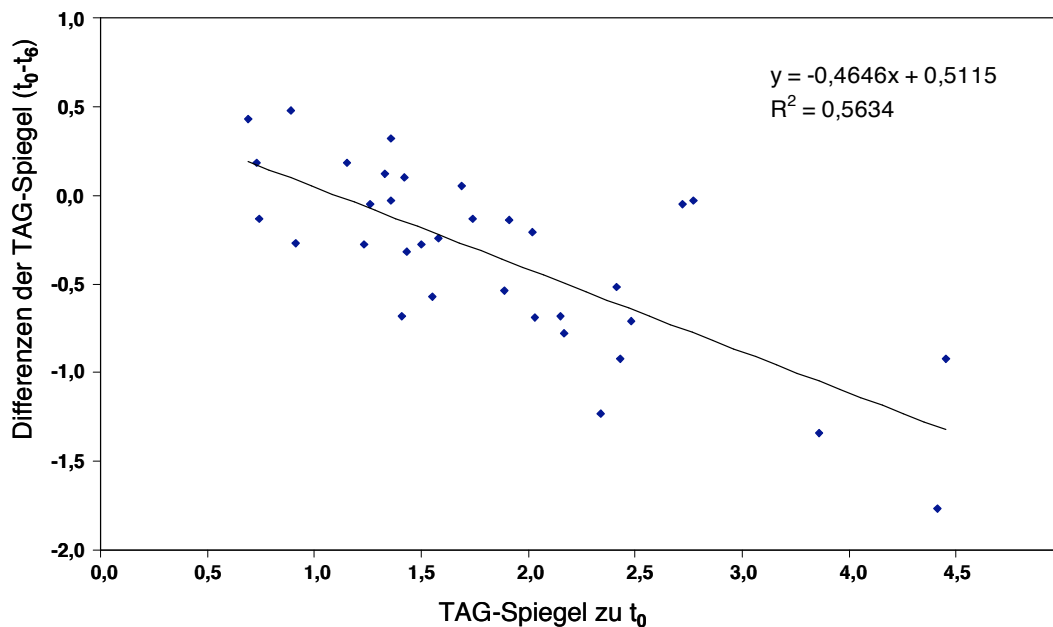


Abbildung 11: Korrelation der TAG-Spiegel zum Zeitpunkt  $t_0$  mit den absoluten TAG-Differenzen ( $t_6-t_0$ ) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der TAG-Gruppe.

#### 4.3.2 TC-Spiegel

Der TC-Spiegel lag im Gesamtkollektiv ( $n=108$ ) im Mittel bei 6,27 mmol/l und ist damit in Bezug auf die in Tabelle 1 genannten Grenzwerte zur Risikobewertung als erhöht zu bezeichnen. Nur neun Personen hatten zu  $t_0$  einen wünschenswerten TC-Spiegel unter 5,16 mmol/l, 55 Probanden hatten TC-Ausgangswerte von  $\geq 6,16$  mmol/l, so dass 45 Personen einen TC-Spiegel zwischen 5,16 und 6,16 mmol/l aufwiesen, welcher als grenzwertig erhöht gilt.

**Tabelle 19: TC-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (aufgeführt sind Mittelwerte ± Standardabweichung)**

	TAG n=34	Placebo n=35	EE n=39	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	
TC [mmol/l]	t <sub>0</sub>	6,13 ± 0,93	6,55 ± 0,98	6,13 ± 0,89			
	t <sub>3</sub>	6,08 ± 1,07	6,54 ± 1,02	6,21 ± 1,10	0,256	0,804	0,548
	t <sub>6</sub>	6,08 ± 0,89	6,41 ± 0,91	6,16 ± 0,98	0,565	0,989	0,658
	p <sup>d</sup>	0,796	0,978	0,529			
	p <sup>e</sup>	0,714	0,387	0,838			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

Die TC-Werte innerhalb der Gruppen waren zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> normal verteilt (KS-Test). Wie aus Tabelle 19 hervorgeht, ergab der Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. Zudem ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der TC-Werte innerhalb der Gruppen im zeitlichen Verlaufe der Intervention.

### 4.3.3 LDL-C-Spiegel

Der LDL-C-Spiegel lag im PP-Kollektiv (n=108) im Mittel bei 3,94 mmol/l und ist damit in Bezug auf die Werte in Tabelle 1 als grenzwertig erhöht zu bezeichnen. 39,8% der Probanden hatten LDL-C-Ausgangsspiegel von ≥4,1 mmol/l und 31,5% der Studienteilnehmer hatten zu t<sub>0</sub> LDL-C-Spiegel zwischen 3,35 und 4,13 mmol/l. Lediglich 28,7% der Probanden hatten wünschenswerte LDL-C-Spiegel unter 3,35 mmol/l.

**Tabelle 20: LDL-C-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (aufgeführt sind Mittelwerte ± Standardabweichung)**

	TAG n=34	Placebo n=35	EE n=39	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	
LDL-C [mmol/l]	t <sub>0</sub>	3,88 ± 0,84	4,10 ± 0,71	3,85 ± 0,78			
	t <sub>3</sub>	3,76 ± 0,77	4,12 ± 0,91	3,86 ± 0,89	0,179	0,676	0,419
	t <sub>6</sub>	3,82 ± 0,63	4,03 ± 0,81	3,87 ± 0,80	0,595	0,922	0,625
	p <sup>d</sup>	0,352	0,853	0,913			
	p <sup>e</sup>	0,587	0,529	0,876			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>3</sub>

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf t<sub>0</sub> und t<sub>6</sub>

Die LDL-C-Werte in den Gruppen waren zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  normal verteilt (KS-Test). Der Vergleich zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ergab keine signifikanten Unterschiede (vgl. auch Tabelle-A VII im Anhang). Es fanden sich zudem keine signifikanten Veränderungen der LDL-C-Werte innerhalb der Gruppen im zeitlichen Verlauf (vgl. Tabelle 20).

#### 4.3.4 HDL-C-Spiegel

Der HDL-C-Spiegel lag im Gesamtkollektiv ( $n=108$ ) im Mittel bei 1,61 mmol/l und ist damit in Bezug auf die in Tabelle 1 aufgeführten Grenzwerte sowohl für Frauen als auch für Männer als wünschenswert zu bezeichnen. Nur ein männlicher Proband hatte einen erniedrigten HDL-C-Ausgangsspiegel.

**Tabelle 21: HDL-C-Spiegel der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  (aufgeführt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)**

	TAG <i>n</i> =34	Placebo <i>n</i> =35	EE <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
HDL-C [mmol/l]	$t_0$	1,53 $\pm$ 0,28	1,75 $\pm$ 0,43	1,55 $\pm$ 0,31		
	$t_3$	1,63 $\pm$ 0,43	1,69 $\pm$ 0,37	1,63 $\pm$ 0,39	0,395	0,238
	$t_6$	1,58 $\pm$ 0,38	1,70 $\pm$ 0,36	1,58 $\pm$ 0,37	0,833	0,625
	<i>p</i> <sup>d</sup>	0,109	0,340	<b>0,021</b>		
	<i>p</i> <sup>e</sup>	0,378	0,331	0,299		

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_3$

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_6$

Die mittleren HDL-C-Absolutwerte waren in den Gruppen zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  normal verteilt (KS-Test). Der Vergleich zwischen den drei Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ergab zu  $t_0$  signifikante Unterschiede zwischen den Verum-Gruppen und der Placebo-Gruppe (vgl. Tabelle-A VII im Anhang).

Zu  $t_3$  und  $t_6$  ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich zwischen den Gruppen per ANCOVA (vgl. Tabelle 21).

Die Veränderungen der HDL-C-Spiegel im Laufe der Interventionszeit, verglichen innerhalb der jeweiligen Interventions-Gruppen, ergaben in der EE-Gruppe zwischen  $t_0$  und  $t_3$  einen signifikanten Anstieg der Werte um 5,2% des  $t_0$  Wertes. In der TAG-Gruppe stiegen die Werte bis zu  $t_3$  um 6,4% des  $t_0$ -Wertes an, wobei diese Veränderung aufgrund der kleineren Gruppengröße als nicht-signifikant berechnet wurde. Die Veränderungen waren in beiden Verum-Gruppen zu  $t_6$  (TAG-Gruppe +3,3%; EE-Gruppe +2,1%) nicht bzw. nicht mehr signifikant.

#### 4.3.5 Atherogener Index

Zu  $t_0$  lag das Verhältnis von LDL zu HDL bzw. der so genannte atherogene Index im Gesamtkollektiv ( $n=108$ ) im Mittel bei 2,52 und ist damit in Bezug auf die in Tabelle 1 aufgeführten Grenzwerte als wünschenswert zu bezeichnen. Einen als erhöht bezeichneten LDL/HDL-Quotienten von  $\geq 3,6$  wiesen lediglich fünf der Probanden auf.

Die Werte für den Atherogenen Index zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  waren innerhalb der Gruppen normal verteilt (KS-Test).

**Tabelle 22: Atherogener Index (LDL-C/HDL-C) der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  (aufgeführt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n=34</i>	<b>Placebo</b> <i>n=35</i>	<b>EE</b> <i>n=39</i>	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
<b>LDL-C / HDL-C</b>	$t_0$	2,59 $\pm$ 0,64	2,42 $\pm$ 0,53	2,54 $\pm$ 0,50			
	$t_3$	2,39 $\pm$ 0,57	2,52 $\pm$ 0,68	2,49 $\pm$ 0,81	<b>0,029</b>	0,269	0,251
	$t_6$	2,50 $\pm$ 0,51	2,44 $\pm$ 0,55	2,55 $\pm$ 0,65	0,614	0,956	0,397
	<i>p</i> <sup>d</sup>	<b>0,021</b>	0,243	0,631			
	<i>p</i> <sup>e</sup>	0,289	0,729	0,874			

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_3$

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_6$

Der Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten mittels Kovarianzanalyse ergab, dass sich der mittlere atherogene Index zwischen  $t_0$  und  $t_3$  in der TAG-Gruppe signifikant stärker absenkte als in der Placebo-Gruppe (vgl. Tabelle 22). Darüber hinaus konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Zeitliche Veränderungen innerhalb der Gruppen zeigten sich beim Vergleich der Mittelwerte von  $t_0$  und  $t_3$  nur in der TAG-Gruppe signifikante Unterschiede und beim Vergleich der Mittelwerte von  $t_0$  und  $t_6$  konnten in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede festgestellt werden.

#### 4.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Serumlipidanalyse

Die hier vorgestellten Lipidparameter waren zu allen drei Untersuchungszeitpunkten normal verteilt. Wie Tabelle 17 bis Tabelle 22 zu entnehmen ist, zeigten sich im Studienverlauf folgende Veränderungen der Lipidwerte:

- Der **TAG-Spiegel** sank in den beiden Verum-Gruppen zwischen  $t_0$  und  $t_3$  und weiter bis zu  $t_6$  ab. Nur in der TAG-Gruppe war das Sinken der TAG-Spiegel signifikant (zw.  $t_0$  und  $t_3$ :  $p=0,014$ ; zw.  $t_0$  und  $t_6$ :  $p<0,001$ ). Zu  $t_6$  lagen die TAG-Spiegel der TAG-Gruppe zudem signifikant unterhalb denen der Placebo-Gruppe ( $p=0,010$ ). In der TAG-Gruppe waren die Differenzen zwischen  $t_0$  und  $t_6$  negativ mit den TAG-Ausgangsspiegeln korreliert.
- Die **TC- Spiegel** und **LDL-C-Spiegel** wiesen keine signifikanten Veränderungen nach drei bzw. sechs Monaten der Intervention auf. Auch der Vergleich zwischen den Gruppen zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.
- Der **HDL-C-Spiegel** stieg in beiden Verum-Gruppen zwischen  $t_0$  und  $t_3$  leicht an, wobei der Anstieg nur in der EE-Gruppe mit  $p=0,021$  signifikant war (+5,2%). Im Vergleich zwischen den Gruppen war die Veränderung der HDL-C-Spiegel weder nach 3 noch nach 6 Monaten Intervention signifikant.
- Die leichten Veränderungen im LDL- und HDL-C-Spiegel hatten nur in der TAG-Gruppe ein signifikantes Sinken des **atherogenen Index** zwischen  $t_0$  und  $t_3$  zur Folge. Zu  $t_3$  lag der LDL/HDL-Quotient in der TAG-Gruppe unter dem der Placebo-Gruppe ( $p=0,029$ ). Die Veränderungen waren zu  $t_6$  nicht mehr signifikant.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus rTAG vs. EE

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, EPA+DHA-Supplemente in Form von rTAG bzw. EE hinsichtlich ihrer langfristigen Bioverfügbarkeit zu vergleichen. Der Omega-3 Index stieg innerhalb von sechs Monaten durch Verzehr der verschiedenen Verum-Präparate (1,01 g EPA + 0,67 g DHA pro Tag als rTAG oder als EE) in den beiden Verum-Gruppen unterschiedlich stark an: um 87,1% bzw. 63,7% des Ausgangswertes in der TAG- bzw. in der EE-Gruppe ( $p=0,012$ ). Dieses Ergebnis wird von einer im Rahmen dieser Studie entstandenen und 2011 veröffentlichten Publikation bestätigt [Neubronner et al.].

Vorherige Studien anderer Arbeitsgruppen, die den Effekt von LC n-3 FS-Supplementierung in der Form von TAG bzw. rTAG und EE auf die Inkorporation von EPA und DHA in verschiedene Lipide des Blutes verglichen, wiesen uneinheitliche Ergebnisse auf [El Boustani et al., 1987; Lawson and Hughes, 1988 a & b; Beckermann et al., 1990; Dyerberg et al., 2010; Nordøy et al., 1991; Krokan et al., 1993; Hansen et al., 1993; Reis et al., 1990].

Während die meisten Untersuchungen eine schnellere und bessere Aufnahme von EPA und DHA aus TAG oder rTAG im Vergleich zu EE ermittelten [El Boustani et al., 1987; Lawson & Hughes, 1988 a & b; Beckermann et al., 1990; Dyerberg et al., 2010], wurde in anderen Studien von einer vergleichbaren Bioverfügbarkeit berichtet [Nordøy et al., 1991; Krokan et al., 1993] oder die Ergebnisse waren heterogen bzw. schwer interpretierbar [Hansen et al., 1993; Reis et al., 1990]. Mit Ausnahme der Studie von Reis et al. [1990] wurden in den oben aufgeführten Studien Zeiträume bis maximal 7 Wochen untersucht und die FS-Zusammensetzung vornehmlich in den Plasmalipiden analysiert. Letztere können allerdings nicht besonders gut als Parameter für den EPA+DHA-Status, bzw. die längerfristige LC n-3 FS-Versorgung des Körpers herangezogen werden, da sie starken Tagesschwankungen unterliegen [Harris and Thomas, 2010].

Für die hier vorliegende Arbeit wurde die FS-Zusammensetzung der Membranen der RBC gemessen. Dies ist nicht nur ein geeigneter Parameter für die Untersuchung der Langzeitversorgung mit FS, sondern lässt, wie eingangs beschrieben, auch auf die FS-Zusammensetzung anderer Gewebe wie z.B. die FS-Komposition des Herzmuskels zurückzuführen [Metcalf et al., 2007; Harris et al., 2004; Harris, 2008]. Der Omega-3 Index ist eine geeignete Größe, um auf den EPA+DHA-Versorgungsstatus einer Person schließen zu können, da nach einigen Monaten gleich bleibender LC n-3 FS-

Supplementierung eine Sättigung in den RBC-Membranen mit EPA und DHA erreicht ist [v. Schacky, 2010; Arterburn et al., 2006].

Die Mechanismen, die den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Unterschied zwischen den verschiedenen LC n-3 FS-Supplementen auf die FS-Zusammensetzung der RBCm begründen könnten, sind noch nicht hinreichend untersucht. Im Folgenden werden einige Erklärungsansätze vorgestellt. Hierbei kann in zwei Kategorien von Ursachen für die Gruppendifferenzen unterschieden werden. Einerseits könnten die Differenzen direkt auf die Unterschiede der LC n-3 FS-Ester zurückgeführt werden, die durch den Einsatz von rTAG vs. EE in der hier vorliegenden Studie besonders beleuchtet werden können. Zum anderen sind Unterschiede der drei Interventionsgruppen in anderen Aspekten möglich, die unabhängig von den chemisch verschiedenen LC n-3 FS-Darreichungsformen einen Einfluss auf die Höhe der EPA+DHA-Inkorporation in die RBCm haben können.

### **5.1.1 Gründe für Differenzen der Bioverfügbarkeit von EPA+DHA-rTAG vs. -EE**

#### **5.1.1.1 Chemische Unterschiede von rTAG- und EE-Supplementen**

##### **Stereospezifität der Fettsäuren**

Die Stereospezifität der FS innerhalb des TAG-Moleküls könnte für die Gewebe eine Auswirkung auf die Verfügbarkeit der LC n-3 FS haben. Wie in 2.2.7.3 bereits dargestellt, weichen die derzeitigen Studienergebnisse bezüglich dieses Aspektes allerdings stark voneinander ab. So gibt es Studien, die eine verbesserte Absorption von FS, die an der *sn*-2-Position eines aufgenommenen TAG gebunden sind, nachgewiesen haben [Bracco, 1994; Innis and Dyer, 1997; Christensen et al., 1995b]. In Tierstudien konnten Valenzuela et al. [2005] bei Ratten eine verbesserte Bioverfügbarkeit von DHA aus *sn*-2-DHA-MAGs im Vergleich zu DHA aus DHA-EE feststellen. Sie hatten dazu die FS-Zusammensetzung des Plasmas und der RBC nach einer 40 Tage dauernden Fütterung einer mit den beiden unterschiedlichen DHA-Supplementen angereicherten Diät untersucht. Andererseits deuten die Ergebnisse einer Humanstudie von Dyerberg et al. [2010] und die Ergebnisse einer Tierstudie von Porsgaard et al. [2005] nicht auf eine Verbesserung der Aufnahme von n-3 FS durch ihre *sn*-2-Position im TAG hin. Auch wenn EPA und DHA bei dem in der vorliegenden Arbeit verabreichten n-3 FS TAG-Supplement als rTAG vorlagen und sie somit mit hoher Wahrscheinlichkeit gleichmäßig auf die drei Positionen am Glycerolmolekül verteilt waren, so ist die Möglichkeit trotzdem gegeben, dass einige der LC n-3 FS in der *sn*-2-Position gebunden waren und sie als *sn*-2-MAG in die Zellen und damit in den TAG der Chylomikronen der Zirkulation zugeleitet wurden [Yoshida et al., 1996; Niot et al., 2009].



Dass die Bindung der n-3 FS an *sn*-1- und *sn*-3-Position, wie sie bei Robben-Öl und auch zu einem Anteil in rTAGs vorkommt, bei Ratten eine höhere physiologische Wirkung hat, zeigten Yoshida et al. [1996]. Diese Arbeitsgruppe ermittelte, dass sich die Verteilung der FS am Glycerolmolekül eines an Ratten verfütterten Öls in den TAGs wieder finden ließ, die anschließend aus der Lymphe der Tiere extrahiert wurden, und dass n-3 FS aus Robbenöl eine stärkere Wirkung auf den Lipidmetabolismus zeigten, als n-3 FS aus Fischöl. Sie führten diese Unterschiede auf die verschiedenen *sn*-Positionen der FS im TAG-Molekül zurück. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von EPA und DHA hinsichtlich einer *sn*-2 oder *sn*-1,3-Veresterung im TAG konnte die Arbeitsgruppe in den Lymph-TAGs der untersuchten Ratten allerdings nicht zeigen. Die Ergebnisse von Dyerberg et al. [2010] zeigten beim Menschen eine höhere Bioverfügbarkeit von rTAG gegenüber natürlichem Fischöl. Dies könnte darauf hin deuten, dass die *sn*-1,3-Positionen zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit der LC n-3 FS beitragen könnten.

In Anbetracht der in diesem Abschnitt dargelegten Studienergebnisse anderer Arbeitsgruppen kann zur teilweisen Erklärung der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit folgende Hypothese aufgestellt werden: Die eingesetzten n-3 FS-TAG-Supplemente in der hier durchgeführten Studie hatten aufgrund ihrer produktionsbedingten Reveresterung eine zufällig verteilte Bindung von EPA und DHA an jeder der drei *sn*-Positionen am Glycerolmolekül. Möglich wäre daher eine besonders hohe Bioverfügbarkeit dieser FS aus den hier eingesetzten TAG-Supplementen aus zweierlei Gründen:

- (1) An den *sn*-1- und *sn*-3-Positionen verbleiben LC n-3 FS häufiger aufgrund der verminderten Hydrolysekapazität durch die Pankreaslipase [Bottino et al., 1967] und werden daher entweder als DAGs oder - nach weiterer Hydrolyse von FS an *sn*-2-Position - durch die Carboxylester-Hydrolase [Lombardo and Guy, 1980], als *sn*-1- oder *sn*-3-MAGs absorbiert.
- (2) Aufgrund der stereospezifischen Aktivität der Pankreaslipase, die vornehmlich die *sn*-1,3-Positionen hydrolysiert, werden EPA und DHA, die an der *sn*-2-Position verestert vorliegen, als *sn*-2-MAGs absorbiert.

Die Absorption von LC n-3 FS als MAG oder DAG – folglich an ein Glycerolmolekül gebunden – führt demnach zu einer im Vergleich zu freien LC n-3 FS aus EE erhöhten Verfügbarkeit für den Organismus.

### **Effekte der Verdauung und Absorption**

Unterschiede in der Verdauung von LC n-3 FS-TAG und -EE sind ein weiterer Ansatzpunkt, um die Unterschiede im Anstieg des Omega-3 Index zwischen den beiden Verum-Gruppen erklären zu können. So haben LC n-3 FS-TAG ein Glycerol-Rückgrat,

welches bei den EE fehlt [Carlier et al., 1991]. Im Duodenum hydrolysiert die Pankreaslipase die TAGs vornehmlich in FFS und *sn*-2-MAGs (vgl. 2.1.3.1). Eine *in-vitro*-Studie von Yang et al. [1990a] zeigte, dass FS-Ethanol-Bindungen 10- bis 50mal langsamer von der Pankreaslipase hydrolysiert werden als die Esterbindung zwischen Glycerol und FS. Dieser Umstand könnte eine verzögerte und damit sogar eine verminderte Aufnahme von LC n-3 FS in die Enterozyten zur Folge haben, wenn sie entweder als EE oder als TAG zugeführt werden. Solche *in-vitro*-Experimente können jedoch nicht direkt auf die *in vivo* Situation übertragen werden. Es ist davon auszugehen, dass die Menge an verfügbarer Pankreaslipase und Carboxylester-Hydrolase unter normalen physiologischen Bedingungen zu einer effektiven Umsetzung auch von EE führt [Nelson and Ackman, 1988].

Ein zusätzlicher Erklärungsansatz hinsichtlich einer erhöhten Absorption von EPA+DHA aus TAG könnte die mögliche verbesserte Bildung von Mizellen bei Verzehr des TAG-Supplements sein: In diesem Präparat kommen produktionsbedingt DAGs und MAGs vor, wodurch die Bildung von Mizellen erleichtert wird [Carey et al., 1983; Karupaiyah and Sundram, 2007]. Doch hat die Größe der Emulsionspartikel bzw. der Mizellen einen untergeordneten Stellenwert für die Effektivität der Absorption der FS (vgl. 2.1.3.1).

Nach Favé et al. [2004] werden die FS, die als MAGs oder DAGs an das Glycerolmolekül gebunden vorliegen, davor bewahrt, als FFS im alkalischen Milieu des Darmlumen mit Calcium- oder Magnesium-Kationen schwerlösliche Seifen zu bilden. Somit stünden sie der Absorption in die Enterozyten besser zur Verfügung als EPA und DHA aus EE, die nach der Hydrolyse durch die Carboxylester-Hydrolase ausschließlich als FFS vorliegen. Diese sind so möglicherweise eher einer frühen Oxidation oder der oben erwähnten Bildung von nicht absorbierbaren Seifen ausgesetzt. Dies deutet darauf hin, dass die Hydrolyse der n-3 FS-Ester im Darm und somit das Vorliegen von FFS einen wesentlichen Aspekt in der Verminderung der Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS darstellen könnte. Die aus dem Vorangegangenen hervorgehende Folgerung, dass LC n-3 FS-EE, die vor der Hydrolyse im Darm geschützt sind, eine erhöhte Absorptionsrate aufweisen müssten, wird von einer Studie von Wakil et al. [2010] unterstützt. Diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass EPA-EE, welche in Mikrokapseln (so genannten Exinen, die aus leeren Pollen hergestellt werden) im Vergleich zu nicht eingekapselten EPA-EE verabreicht wurden, eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit zeigten.

### **Effektivität der TAG-Neusynthese in den Enterozyten**

FFS müssen in den Enterozyten mit MAG zu TAG aufgebaut werden, um im Kern von Chylomikronen weiter in den Körper transportiert zu werden. Hierzu werden *sn*-2-MAG benötigt, die der Körper selbst bilden kann [Mansbach and Siddiqi, 2010] oder, leichter

verfügbar, direkt aus der Verdauung von TAG bezieht. Die LC n-3 FS, die als TAG verzehrt und als MAG absorbiert werden, bringen sich das Glycerol-Rückgrat mit, welches in den Enterozyten dazu benötigt wird, um die aufgenommenen FFS mit Hilfe einer Monoacylglycerol Acyltransferase wieder zu TAG zu verestern. Wenn verhältnismäßig viele EE aufgenommen werden, könnte es im Verhältnis zu der Anzahl der FFS aus der Hydrolyse der LC n-3 FS-EE zu einem Mangel an Glycerolmolekülen oder *sn*-2-MAG in den Enterozyten kommen, welcher dazu führt, dass FFS aus EE zu lange ungebunden vorliegen und eher oxidiert werden [Karupaiah and Sundram, 2007]. Yang et al. [1990b] begründen das deutlich verminderte Erscheinen von FS aus EE in der Lymphe bei Ratten im Vergleich zu FS aus TAG mit der geringeren Effizienz des  $\alpha$ -Glycerophosphat-Pathways, welcher bei Fehlen von *sn*-2-MAG zur TAG-Neusynthese beschränkt wird und eine niedrigere Effizienz aufweist.

### 5.1.1.2 Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen

#### Menge der eingenommenen Studienmedikation

Unterschiede in der Verträglichkeit der beiden Verum-Präparate könnten zu Differenzen in der Menge der eingenommenen Studienmedikation führen. Die Gruppen differierten jedoch nicht hinsichtlich der Anzahl eingenommener Kapseln. In beiden Verum-Gruppen lag die prozentuale Menge verzehrter Kapseln in Bezug auf die theoretisch einzunehmende Kapsel-Anzahl zwischen  $t_0$  und  $t_3$  bzw. zwischen  $t_3$  und  $t_6$  bei jeweils  $\sim 97\%$ . Zudem unterschied sich die Häufigkeit von Nebenwirkungen nicht zwischen den beiden LC n-3 FS-Gruppen.

#### Effekte der Nahrungsmatrix

Unterschiede in der Nahrungsmatrix, aus der die LC n-3 FS aufgenommen werden, können einen weiteren Erklärungsansatz für Unterschiede in der Verfügbarkeit von EPA+DHA aus EE oder TAG liefern. Es gibt hierzu heterogene Ergebnisse. So konnten Visioli et al. [2003] zeigen, dass LC n-3 FS aus Fischmahlzeiten, in denen die EPA und DHA vornehmlich in Form von TAG vorkommen, den Gehalt dieser FS in den RBCm stärker ansteigen lassen, als wenn sie aus EE-Kapseln aufgenommen werden. Hingegen konnten Harris et al. [2007] keine Unterschiede im Omega-3 Index nach Verzehr dieser beiden Produkte ermitteln. Die Ergebnisse der Studie von Visioli et al. müssen allerdings mit einigem Vorbehalt betrachtet werden: Es handelt sich hier um eine kleine, nur 4 - 8 Probanden umfassende Studie mit Pilotcharakter, in der die LC n-3 FS-Dosierung der beiden Untersuchungsgruppen nicht identisch war. Außerdem war die Studie retrospektiv und nicht randomisiert.

Im Hinblick auf Effekte, welche die unterschiedliche Zusammensetzung der Nahrung auf die Aufnahme von EPA und DHA haben könnte, ist hier noch einmal auf die in der Literaturübersicht erwähnten Studien hinzuweisen. So konnten Lawson und Hughes [1988, a & b] zeigen, dass die Absorption von LC n-3 FS aus EE nach gleichzeitigem Verzehr einer fettreichen Mahlzeit dreimal so hoch war wie nach gleichzeitigem Verzehr einer fettarmen Mahlzeit, was mit einer erhöhten Ausschüttung der Lipasen bei fettreicher Kost und der damit schnelleren Hydrolyse der n-3 FS-EE begründet werden kann. Obgleich die Aufnahme von EPA und DHA aus EE durch die fettreichen Nahrungs-komponenten deutlich verbessert wurde, lag die Aufnahme trotzdem noch unter der Absorption dieser FS aus TAG [Lawson and Hughes, 1988 a & b]. In der Studie von Nordøy et al. [1991] konnten hingegen keine Unterschiede in der Absorption von EPA+DHA aus EE und TAG ermittelt werden, wenn diese zusammen mit Mahlzeiten mit sehr hohem Fettgehalt verzehrt wurden [Nordøy et al., 1991]. Diese Studie ist aufgrund einer sehr hohen Dosis an EPA und DHA (~22-24 g) und der niedrigen Anzahl von fünf Studienteilnehmern von geringer Aussagekraft und mangelnder klinischer Relevanz.

Insgesamt betrachtet geben die Ergebnisse von Visioli et al. [2003], Lawson and Hughes [1988 a & b] und Nordøy et al. [1991] einen Hinweis darauf, dass chemische Zusammensetzung und Beschaffenheit der Nahrung einen Effekt auf die Aufnahme von EPA und DHA aus EE oder TAG haben könnten. Im Kollektiv der vorliegenden Studie herrschte Mischkost als Ernährungsform vor. Die möglichen Veränderungen im Fischverzehr über die sechs Monate Interventionsdauer unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen, so dass weder eine unterschiedliche Zusammensetzung der Nahrung noch ein voneinander abweichender Fischverzehr zu den Differenzen im Anstieg des Omega-3 Index beigetragen haben sollten.

### **Höhe des Alters der Untersuchungsgruppen**

Auch ein unterschiedliches mittleres Alter der Gruppen kann eine Erklärung dafür liefern, wie es zu den Differenzen im Omega-3 Index zwischen der rTAG- und der EE-Gruppe kommt. Vandal et al. [2008] fanden heraus, dass ältere Personen eine stärkere Inkorporation von DHA aus Supplementen in die Plasmalipide zeigen als jüngere. Sie konnten die Unterschiede nur im Hinblick auf DHA, nicht aber auf EPA zeigen. Zwar war in der hier vorliegenden Studie der Unterschied zwischen der Inkorporation von LC n-3 FS aus TAG und EE in Bezug auf DHA nach 6 Monaten Intervention besonders deutlich (Gruppenunterschied  $p=0,012$  und  $p=0,067$  für DHA bzw. EPA), doch unterschied sich das mittlere Alter nicht zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 9). Die Ergebnisse von Vandal et al. gelten zudem für die Inkorporation in die Plasmalipide und sind somit nur bedingt auf die Veränderung der FS-Zusammensetzung von Geweben übertragbar.

### **Verschiedene weitere Faktoren**

Wie in Kapitel 2.2.6 in Tabelle 3 dargestellt, haben einige veränderliche Faktoren einen Einfluss auf die Höhe des Omega-3 Index, wie z.B. die Prävalenz von Diabetes, der sozioökonomische Status und die Höhe des BMI. Allerdings ist bezüglich dieser Faktoren im Zeitraum von sechs Monaten Interventionszeit weder eine signifikant unterschiedliche Veränderung zu erwarten noch in unserem Studienkollektiv nachzuweisen. Ein leichter Anstieg des BMI war zu etwa gleichem Ausmaß in beiden Verum-Gruppen zu beobachten, so dass hieraus keine Unterschiede im Anstieg des Omega-3 Index resultieren sollten. Da sich die Interventionsgruppen zu Beginn der Studie in den genannten Faktoren nicht unterschieden, bzw. der soziale Status nicht erhoben wurde, können die Unterschiede im Anstieg des Omega-3 Index auch durch solche Einflüsse nicht erklärt werden.

### **Zwischenfazit**

Auf welche Weise die Unterschiede zwischen der EE- und der TAG-Gruppe bezüglich des Anstiegs im Omega-3 Index zustande kommen, kann nicht eindeutig erklärt werden. Unterschiede zwischen EE und rTAG in Verdauung, Absorption und TAG-Neusynthese in den Enterozyten sind die wahrscheinlichsten Mechanismen, die zu den hier vorgestellten Ergebnissen führen könnten.

#### **5.1.2 Schlussfolgerungen für die Anwendung von n-3 FS-Supplementen**

Der Anstieg des Omega-3 Index der beiden Interventionsgruppen unterschied sich nach sechs Monaten Supplementierung signifikant, wobei die TAG-Gruppe die höheren Werte erreichte (13,2% bzw. 12,2% für die TAG-Gruppe bzw. die EE-Gruppe). Anhand dieses Unterschiedes kann errechnet werden, dass die Probanden täglich fünf statt vier Kapseln des LC n-3 FS-EE-Supplements hätten einnehmen müssen, um den gleichen Anstieg im Omega-3 Index zu erreichen wie die Studienteilnehmer, die EPA und DHA in Form des rTAG-Präparates eingenommen hatten. Allerdings wird der von Harris und v. Schacky empfohlene Richtwert des Omega-3 Index von 8% bis 11% [Harris and v. Schacky, 2004] bereits mit der Einnahme von vier EE-Kapseln erreicht bzw. bei einem erheblichen Teil der Probanden beider Verum-Gruppen sogar weit überschritten. Da eine weitere Erhöhung des Omega-3 Index auf Werte über 11% keine weitere Risikominderung zur Folge hat [v. Schacky, 2010], könnte möglicherweise bei den hier untersuchten Probanden eine deutlich niedrigere Tagesdosis des einen oder anderen Supplements ausreichende Effekte zeigen. In Studien, die EPA+DHA-Dosierungen von 1 bis 5 g/d einsetzten, wurde ermittelt, dass ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der EPA-

Aufnahme und dem Ansteigen des EPA-Gehaltes von PL des Plasmas besteht [Harris et al., 1991; Marsen et al., 1992]. Auch Blonk et al. [1990] ermittelten einen linearen Zusammenhang zwischen der Supplementierung mit EPA und DHA von 1,5 g, 3 g und 6 g pro Tag und den Proportionen dieser FS in den Plasma-PL. In weiteren Studien war die Einlagerung von EPA und DHA in Neutrophile [Healy et al., 2000] und von EPA in die Plasma-PL und in mononucleare Zellen [Rees et al., 2006] ebenfalls linear mit der Dosis assoziiert. In der Annahme eines linearen Zusammenhanges zwischen Supplementdosis und Veränderung der FS-Zusammensetzung der RBCm würde eine einzelne Kapsel der in der vorliegenden Arbeit eingesetzten LC n-3 FS-TAG-Supplemente einen Anstieg von ~1,5% im Omega-3 Index bewirken. Eine EE-Kapsel hingegen würde lediglich eine Erhöhung um ~1,2% zur Folge haben. Die niedrige Irrtumswahrscheinlichkeit der Unterschiede im Anstieg des Omega-3 Index in der TAG- und der EE-Gruppe lassen die Vermutung zu, dass Unterschiede im Anstieg von EPA + DHA im Blut bzw. anderen Geweben auch bei niedrigeren Tagesdosierungen auftreten könnten. Eine Untersuchung der klinischen Relevanz dieses Unterschiedes steht noch aus.

## 5.2 Fettsäure-Zusammensetzung der RBCm

### 5.2.1 Vergleich des Omega-3 Index zu $t_0$ mit anderen Studienpopulationen

Die Ausgangswerte des Omega-3 Index der in der vorliegenden Arbeit analysierten Studienpopulation ( $n=108$ ) lagen mit  $7,11 \pm 1,91\%$  (TAG-Gruppe),  $7,13 \pm 1,48\%$  (Placebo-Gruppe) und  $7,60 \pm 1,80\%$  (EE-Gruppe) über den Werten vieler anderer Populationen [Mori et al., 2000; Murphy et al., 2007; Milte et al., 2008]. Kürzlich wurde ein mittlerer Omega-3 Index von  $6,14 \pm 1,83\%$  bei 1000 nicht selektierten Personen aus Deutschland, die keine n-3 FS-Supplemente eingenommen hatten, veröffentlicht [v. Schacky, 2010]. Der Unterschied zwischen diesem Kollektiv und dem der vorliegenden Studie könnte auf die Regionen zurückgeführt werden, aus denen die Studienkollektive rekrutiert wurden. So konnten im Ausgangskollektiv der vorliegenden Studie ( $n=150$ ) regionale Unterschiede zwischen den Probandengruppen der einzelnen Studienzentren beobachtet werden. Es unterschieden sich die Ausgangswerte im Omega-3 Index zwischen den Münchener Probanden ( $n=28$ ) und den Hamburger Probanden ( $n=40$ ) signifikant voneinander, wobei die Hamburger mit  $7,97 \pm 1,94\%$  den höheren Ausgangswert im Omega-3 Index zeigten. Der Omega-3 Index des Münchener Subkollektivs lag lediglich bei  $6,88 \pm 1,62\%$ . Zudem könnten Faktoren wie das Alter, die Prävalenz von Diabetes, die soziale Schicht und der BMI des Studienkollektivs zu einem vergleichsweise hohen Ausgangswert geführt haben

(vgl. Tabelle 3 in Kapitel 2.2.6). Ebenso ist das in dieser Studie untersuchte Kollektiv durch die 100%ige Prävalenz einer behandlungsbedürftigen Hypercholesterolemie und dem damit zusammenhängenden zu erwartenden Gesundheits- und Ernährungsbewusstsein der Probanden möglicherweise besser mit EPA und DHA über die Nahrung versorgt als eine nicht selektierte Kohorte.

### **5.2.2 Veränderungen der Fettsäure-Zusammensetzung in den Verum-Gruppen**

Die Ausgangswerte für den EPA-Gehalt der RBCm lagen in der hier vorliegenden Studie unter dem  $t_0$ -Wert von DHA, was mit den Ergebnissen anderer Publikationen übereinstimmt [Katan et al., 1997; Belluzzi et al., 1994; Harris et al., 2007; Barceló-Coblijn et al., 2008]. Der Gehalt an EPA und DHA stieg während der Supplementierung in beiden Verum-Gruppen signifikant an, wobei der Anstieg von EPA höher war als der von DHA. Dieses Ergebnis ist zum einen Teil mit dem im Vergleich zu DHA höheren Gehalt an EPA in den Studienpräparaten zu begründen. Andererseits kann der EPA-Gehalt aber auch durch Retrokonversion von DHA zu EPA einen zusätzlichen Anstieg erfahren haben.

#### **5.2.2.1 Ausmaß und zeitlicher Verlauf des EPA- und DHA-Anstiegs**

Der relative Anstieg im EPA-Spiegel der RBC zwischen  $t_0$  und  $t_6$  lag bei 228% für die TAG-Gruppe und bei 181% für die EE-Gruppe. Diese Werte liegen etwas unterhalb derer, die von Katan et al. [1997] beobachtet wurden, die nach sechsmonatiger Supplementierung von 1 g EPA/Tag (aus Fischöl als TAG) eine Änderung von etwa 260% für EPA in den RBC ermittelten. Nach weiteren sechs Monaten dosisgleicher Supplementierung konnte kein weiterer EPA-Anstieg festgestellt werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass nach sechs Monaten gleich bleibender Supplementdosis eine Sättigung dieser FS in den RBCm erreicht ist. Übertragen auf die vorliegende Studie wäre demnach zu erwarten, dass auch hier die EPA-Level bei Fortdauer und gleicher Dosis der Supplementierung auf dem erreichten Niveau bleiben würden.

Im Gegensatz zu EPA steigt der Gehalt an DHA in den RBCm zwischen  $t_3$  und  $t_6$  in beiden Interventionsgruppen weiterhin signifikant an (beide  $\Delta-t_6-t_3$ : +0,6%). Dieses Ergebnis erscheint vor dem Hintergrund plausibel, dass DHA im Gegensatz zu EPA hauptsächlich in der inneren Lage der Phospholipid-Doppelschicht lokalisiert ist und dort vornehmlich während der Entwicklung der RBC eingelagert wird [v. Schacky and Weber, 1985]. Zudem beträgt die Lebensdauer von Erythrozyten etwa 120 Tage (~4 Monate) [Hodge et al., 2007], sodass bei der ersten Untersuchung nach der Basisuntersuchung (nach 3 Monaten Intervention) noch nicht alle Erythrozyten DHA in hohem Maße eingelagert haben könnten. Die noch ansteigenden DHA-Spiegel zwischen  $t_3$  und  $t_6$  sind

daher nicht überraschend und sollten aber nach vier bis sechs Monaten ebenfalls eine Sättigung erreicht haben [Arterburn et al., 2006]. Diese Befunde stehen im Einklang mit denen von Marangoni et al. [1993], die beschreiben, dass die Akkumulation von EPA in den RBC schneller stattfindet als die von DHA. Diese Beobachtung könnte darauf zurückzuführen sein, dass EPA relativ leicht in die äußere Membran eingebaut zu werden scheint und einen schnellen Austausch mit den im Plasma vorliegenden Lipiden ermöglicht [Cartwright et al., 1985; Popp-Snijders et al., 1984]. Unter Einbeziehen der Ergebnisse der erwähnten und anderer Studien [Tynan et al., 1995; Katan et al., 1997; Arterburn et al., 2006; v. Schacky, 2010], kann erwartet werden, dass die Veränderungen des Omega-3 Index in den Untersuchungsgruppen der vorliegenden Arbeit bestehen bleibt, sofern die Dosis in der Supplementierung stabil beibehalten wird und somit ein Ansteigen des Omega-3 Index der EE-Gruppe auf das Niveau der TAG-Gruppe nicht zu erwarten ist.

#### **5.2.2.2 Veränderungen weiterer n-3 und n-6 FS in den RBCm**

In der hier vorliegenden Arbeit waren in beiden Verum-Gruppen im Vergleich zu den Ausgangswerten sowie im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach drei und sechs Monaten Intervention mit LC n-3 FS niedrigere n-6 FS-Spiegel in den RBCm zu verzeichnen. Dieses Ergebnis ist ebenfalls übereinstimmend mit Beobachtungen anderer Arbeiten, die ebenfalls das Sinken von n-6 FS nach n-3 FS-Supplementierung ermittelten [Arterburn et al., 2006; Belluzzi et al., 1994; Krokan et al., 1993; Vidgren et al., 1997; Katan et al., 1997; Cleland et al., 1992].

Der signifikante Anstieg von DPA über die sechs Monate Interventionszeit in beiden Verum-Gruppen ist ebenfalls durch die in Kapitel 2.2.2 beschriebene Konversion von n-3 FS zu erklären, da die Prüfprodukte nur sehr geringe Mengen DPA enthielten (Herstellerangaben, nicht veröffentlicht). Einerseits kann der Anstieg durch eine Elongation von 20:5n-3 zu 22:5n-3 und andererseits durch – indirekte – metabolische Retrokonversion von 22:6n-3 zu 22:5n-3 (über 20:5n-3) entstehen [Plourde et al., 2011]. Die Retrokonversion von DHA zu EPA läuft in den Peroxisomen ab und beinhaltet eine  $\beta$ -Oxidation sowie die Aktivität der  $\Delta^4$ -Enoyl-CoA-Reduktase und der  $\Delta^3,2$ -Enoyl-CoA-Isomerase [Osmundsen et al., 1991]. Allerdings ist die Retrokonversion von DHA ein quantitativ eher untergeordneter Stoffwechselweg. So konnten Brossard et al. [1996] anhand des FS-Musters unterschiedlicher Plasmalipid-Proben zeigen, dass nach Aufnahme  $C^{13}$ -markierter DHA innerhalb der folgenden drei Tage nur 1,4% zu EPA retrokonvertiert werden [Brossard et al., 1996]. Es ist bislang nicht hinreichend geklärt, in welchem Maß und durch welche Stoffwechselwege eine Retrokonversion von DHA direkt zu DPA



stattfindet [Plourde et al., 2011]. So wäre der Anstieg der DPA im Wesentlichen der Elongation von EPA zuzuschreiben.

### **5.2.3 Veränderungen in der FS-Komposition der RBCm in der Placebo-Gruppe**

Der signifikante Anstieg von LA und das trendweise signifikante Sinken von ALA bzw. das signifikante Sinken der EPA- und DHA-Spiegel zwischen  $t_0$  und  $t_6$  in der Placebo-Gruppe ist durch die Supplementierung mit Maiskeimöl, welches einen hohen Gehalt an LA aufweist (56% nach Herstellerinformation; nicht veröffentlicht), zu erklären. Einen senkenden Effekt auf die EPA-Spiegel bei erhöhter LA-Zufuhr konnten auch Liou et al. [2007] für Plasma-PL bei gesunden Männern ermitteln. Der Anstieg von AA in der Placebo-Gruppe kann mit einer endogenen Konversion von LA zu AA begründet werden (vgl. 2.2.2). Diese Umwandlung benötigt die Aktivität der  $\Delta 6$ -Desaturase, welche auch bei der Interkonversion von MC n-3 FS zu den LC n-3 FS eine Rolle spielt [Sprecher, 2000a]. Die erhöhte Versorgung der Placebo-Gruppe mit der n-6 FS LA hemmt möglicherweise die endogene Synthese von EPA und DHA aus mit den Mahlzeiten aufgenommenener ALA. Ein weiterer Weg, der zu niedrigeren EPA und DHA-Level in den RBC bei Placebo-Einnahme führen könnte, ist eine direkte Konkurrenz von LA und den LC n-3 FS um die Inkorporation in Membranen [Montoya et al., 2002].

### **5.2.4 Zusammenfassung und Zwischenfazit**

Die Ausgangsfragestellung, ob es einen Unterschied zwischen EPA+DHA aus rTAG oder aus EE hinsichtlich ihrer langfristigen Inkorporation in Gewebe, bzw. die RBCm gibt, kann mit den hier vorliegenden Ergebnissen positiv beantwortet werden. Der Anstieg des Omega-3 Index war in der TAG-Gruppe signifikant höher als in der EE-Gruppe, was auf eine erhöhte Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus rTAG-Präparaten hindeutet. Dies steht im Einklang mit einem Teil ähnlicher Studien. Die Studienlage zu dieser Fragestellung ist jedoch bislang noch dürftig und in ihren Ergebnissen heterogen. Die Gründe für die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Unterschiede hinsichtlich des Anstieges des Omega-3 Index zwischen LC n-3 FS aus rTAG oder EE sollten in weiteren Studien explizit untersucht werden. Mögliche Erklärungsansätze finden sich in Unterschieden in der Verdauung und Absorption von LC n-3 FS aus rTAG oder EE. Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Frage diskutiert, ob sich die unterschiedliche Bioverfügbarkeit auch auf die TAG-Spiegelsenkung auswirkt, die einen wichtigen Effekt von EPA+DHA darstellt.

### 5.3 Effekte der EPA+DHA-Intervention auf die Lipidparameter bei statin-behandelten Hyperlipidämie-Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte einer sechsmonatigen Intervention mit täglich 1,68 g EPA+DHA aus rTAG und EE auf die Lipidparameter bei statin-behandelten Hyperlipidämiepatienten ermittelt. Eine im Rahmen dieser Untersuchungen entstandene Publikation wurde 2011 veröffentlicht [Schuchardt et al.].

Im Folgenden werden zunächst die Effekte der Supplementierung auf die TAG-Spiegel und im Anschluss daran auf die Veränderungen der Lipoprotein-Spiegel mit den Ergebnissen ähnlicher Studien verglichen und, wenn möglich, Erklärungsansätze für die Ergebnisse dargelegt.

#### 5.3.1 TAG-Spiegel

Der TAG-Spiegel sank in den beiden Verum-Gruppen im Verlauf des Interventionszeitraumes ab, wobei nur das Absinken in der TAG-Gruppe zwischen  $t_0$  und  $t_3$  um 16,7% ( $p=0,014$ ) und zwischen  $t_0$  und  $t_6$  um 18,7% ( $p<0,001$ ) signifikant war. Der Vergleich zwischen den Gruppen mittels Kovarianzanalyse zeigte im Sinken der TAG-Spiegel zwischen  $t_0$  und  $t_6$  einen signifikanten Unterschied zwischen der TAG- und der Placebo-Gruppe ( $p=0,010$ ).

In den meisten Studien, in denen die Wirkung von EPA und DHA in Kombination mit Statinen untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass bei Personen mit erhöhten TAG-Spiegeln eine tägliche Dosis von 3-4 g P-OM3 eine signifikante Senkung der TAG-Werte zur Folge hatte [Nordøy et al., 1998; Durrington et al., 2001; Davidson et al., 2007; Meyer et al., 2007; Bays et al., 2010]. Aufgrund der Tatsache, dass die Effekte in den genannten Untersuchungen einheitlich waren und zudem eine relativ niedrige Irrtumswahrscheinlichkeit aufwiesen, kann generell von einer zusätzlichen Senkung der TAG-Spiegel durch erhöhte LC n-3 FS-Zufuhr bei stabiler bestehender Statintherapie ausgegangen werden. Ausschlaggebend für die Stärke des Effekts scheinen die LC n-3 FS-Dosis und die TAG-Ausgangsspiegel zu sein: In den vier Kombinationsstudien mit signifikanten TAG-Senkungen lagen die LC n-3 FS-Dosierungen über 2,5 g EPA + DHA täglich und die TAG-Ausgangsspiegel über 2 mmol/l. Dass die Stärke der TAG-Senkung mit den Ausgangswerten assoziiert ist, konnte in der hier vorliegenden Arbeit innerhalb der TAG-Gruppe gezeigt werden, welche moderat erhöhte TAG-Spiegel zu  $t_0$  zeigte. Hier konnte eine leichte Assoziation zwischen der Höhe der TAG-Ausgangswerte und der Stärke der TAG-Senkung über die sechs Monate Interventionszeit ermittelt werden (vgl. 4.3.1).

### 5.3.2 Lipoprotein-Spiegel

#### 5.3.2.1 LDL-C- und TC-Spiegel

In der hier vorliegenden Untersuchung waren keine signifikanten Veränderungen der TC- und der LDL-C-Spiegel durch die sechsmonatige Intervention mit täglich 1,68 g EPA+DHA bei statin-behandelten Probanden mit Hyperlipidämie zu verzeichnen. Dies deckt sich mit einem großen Teil der Ergebnisse vergleichbarer Studien in denen die Effekte einer LC n-3 FS-Supplementierung als Kombination bei Statintherapie untersucht wurden.

In Bezug auf die Veränderungen im LDL-C-Spiegel konnten, wie in Kapitel 2.2.8.4 aufgeführt, auch in den Studien von Nordøy et al. [1998 & 2001], Meyer et al. [2007], Davidson et al. [2007], Bays et al. [2010] und Durrington et al. [2001], trotz meist recht hoher EPA+DHA-Dosis und erhöhter TAG-Ausgangsspiegel keine signifikanten Veränderungen im LDL-C-Spiegel beobachtet werden.

Hyperlipidämie-Patienten, die nicht mit Statinen, sondern ausschließlich mit LC n-3 FS behandelt werden, zeigen andere Veränderungen in den Blutlipidwerten als bei einer Statinmonotherapie: Bei höher dosierter LC n-3 FS-Einnahme (>1,8 mg EPA+DHA/d) kann es, insbesondere bei Personen mit stark erhöhten TAG-Spiegeln, zu einem leichten Anstieg in den LDL-C-Werten kommen, wohingegen das TC meist keine signifikanten Veränderungen zeigt [Calabresi et al., 2000 & 2004; Milte et al., 2008; Pownall et al., 1999; Stalenhoef et al., 2000; Harris et al., 1997]. Dies lässt sich möglicherweise durch die Umwandlung von VLDL-C- zu LDL-C-Partikeln erklären, welche durch die TAG-Senkung bei n-3 FS-Einnahme verursacht wird [Huff and Telford, 1989; Calabresi et al., 2000; Chan et al., 2003]. Hierfür spricht die bei LC n-3 FS-Supplementierung häufig neben der TAG-Senkung beobachtete VLDL-C-Senkung [Nestel et al., 1984; Bays et al., 2008]. Mäßige Steigerungen der LDL-C-Spiegel wurden auch bei Studien ermittelt, in denen die Patienten mit schwerer Hypertriacylglyceridämie Gemfibrozil und Fenofibrate erhielten [Goldberg et al., 1989]. Diese Medikamente haben wie die LC n-3 FS einen TAG-senkenden Effekt [Sprecher, 2000b].

Die meisten der verfügbaren Daten legen nahe, dass eine Erhöhung des LDL-C-Spiegels bei n-3 FS-Supplementierung durch ein Ansteigen der durchschnittlichen LDL-C-Partikelgröße zu erklären ist, die aufgrund eines Konzentrationsanstieges größerer LDL-C-Partikel und eines Absinkens der sdLDL-C-Partikel-Konzentration erfolgt [Calabresi et al., 2000; Minihane et al., 2000]. Dass eine höhere Konzentration an LDL-C-Partikeln – weniger aber die LDL-C-Partikelgröße – mit einem erhöhten Risiko für KHK zusammenhängt, wird von Cromwell und Otvos postuliert [Cromwell and Otvos, 2004]. So kann behauptet werden, dass sich durch einen leichten Anstieg des LDL-C-Spiegels als

mögliche Folge von erhöhtem LC n-3 FS-Verzehr das Lipoproteinprofil nicht zum Nachteil der Anwender verändert.

Bezüglich der TC-Spiegel sind die Ergebnisse vergleichbarer Studien heterogen. Es liegen einige Studien vor, die bei bestehender Statintherapie ebenfalls keine signifikante zusätzliche Reduktion der TC-Spiegel durch LC n-3 FS-Supplementierung nachweisen konnten [Nordøy et al., 2001; Durrington et al., 2001; Meyer et al., 2007].

In der COMBOS-Studie sanken die TC-Spiegel unter P-OM3-Therapie als Kombination zu den Statinen signifikant im Vergleich zu der Gruppe, die Statine plus Placebo einnahm [Davidson et al., 2007]. In der Studie von Durrington et al. [2001] zeigten sich in einer der beiden Untersuchungsgruppen durch LC n-3 FS-Zusatztherapie signifikante TC-Senkungen nach 12, 24 und 48 Wochen. In der anderen Gruppe, die erst in der 24. Woche mit der LC n-3 FS-Zusatzeinnahme begann, konnten hingegen nach weiteren 24 Wochen keine signifikanten Veränderungen der TC-Werte ermittelt werden. Diese Ergebnisse spiegeln die Heterogenität und die fragliche Kausalität einer Veränderung der TC-Spiegel durch LC n-3 FS-Supplementierung bei bereits bestehender, stabiler Statintherapie wider. Das in wenigen Studien ermittelte zusätzliche Sinken der TC-Spiegel bei statin-behandelten Personen mit zusätzlicher EPA + DHA-Supplementierung könnte mit der Senkung der TAG-reichen VLDL-C-Partikelkonzentration erklärt werden, die wie die Reduktion erhöhter TAG-Spiegel durch LC n-3 FS bewirkt wird. Wenn ein moderater Anstieg von HDL-C- und LDL-C-Spiegeln ebenfalls auftritt, kann dies in der Summe zwar zu einem günstigeren Lipoproteinverhältnis (z.B. Atherogner Index) führen, muss jedoch nicht unbedingt ein Sinken der TC-Spiegel im Blut bewirken. Dies könnte das Gleichbleiben der TC-Spiegel erklären, welches in der vorliegenden Arbeit und in anderen Studien zur Untersuchung der Kombination von Statinen mit LC n-3 FS ermittelt wurde.

### 5.3.2.2 HDL-Cholesterol

In der hier vorliegenden Arbeit stieg der HDL-C-Spiegel in beiden Verum-Gruppen zwischen  $t_0$  und  $t_3$  leicht an, wobei der Anstieg nur innerhalb der EE-Gruppe mit 5,2% vom  $t_0$  Wert signifikant war ( $p=0,021$ ). In der TAG-Gruppe stiegen die Werte bis zu  $t_3$  zwar um 6,4% des  $t_0$ -Wertes an, doch war diese Veränderung nicht signifikant. Der Vergleich zwischen den Gruppen zeigte, dass sich die HDL-C-Spiegel weder zum Zeitpunkt der Zwischen- noch zur Abschlussuntersuchung signifikant unterschieden.

Es liegen nur wenige und zudem heterogene Ergebnisse aus anderen, vergleichbaren Studien zur Veränderung der HDL-C-Spiegel durch die Einnahme von LC n-3 FS bei stabil mit Statinen behandelten Hyperlipidämie-Patienten vor. So stehen die in der hier vorliegenden Arbeit ermittelten Veränderungen in den HDL-C-Spiegeln zum Teil im

Einklang mit Beobachtungen aus den Studien von Nordøy et al. [1998], Durrington et al. [2001] und Meyer et al. [2007], bei welchen ebenfalls keine Veränderungen der HDL-C-Spiegel durch die Behandlung ermittelt werden konnten.

Es konnte in der COMBOS-Studie ein signifikanter Anstieg der Serum-HDL-C-Spiegel um 3,4% ( $p < 0,001$ ) bei der kombinierten Gabe von Statinen (40 mg/d) und LC n-3 FS (4 g P-OM3) festgestellt werden [Davidson et al., 2007]. Statine können als Monotherapie neben dem LDL-C-senkenden Effekt auch eine leichte HDL-C-steigernde Wirkung aufweisen [Nordøy et al., 1998; Chan et al., 2002]. Die Probanden in der Studie von Davidson et al. [2007] waren bereits mit Statinen vorbehandelt und zeigten eine zusätzliche Steigerung im HDL-C, so dass bei dieser Studie davon ausgegangen werden kann, dass der Anstieg im HDL-C-Level mit der zusätzlichen Gabe von LC n-3 FS assoziiert ist.

Nur wenige Studien, in denen die Effekte von EPA + DHA als Monotherapie auf die Blutlipidparameter untersucht wurden, konnten einen Anstieg im HDL-C-Spiegel nach der Intervention zeigen [Sirtori et al., 1998; Hill et al., 2007; Lecerf, 2009]. Ein Anstieg der HDL<sub>2</sub>-Subfraktion wurde von Lungershausen et al. [1994] und Mori et al. [2000] ermittelt, wobei der Effekt bei Mori et al. nur durch DHA bewirkt werden konnte, nicht aber durch EPA.

### 5.3.2.3 Atherogener Index

Der LDL/HDL-Quotient sank in der hier vorliegenden Arbeit in beiden Verum-Gruppen zwischen  $t_0$  und  $t_3$  leicht ab, wobei nur die TAG-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant niedrigere Werte zeigte. Lediglich in einer Studie von Liu et al. [2003] wurde der Effekt der Einnahme von EPA+DHA in Kombination mit einer Statintherapie auf den LDL/HDL-Quotient gemessen. Der atherogene Index sank sowohl in der LC n-3 FS-Gruppe als auch in der Gruppe, die mit Statinen + LC n-3 FS behandelt wurde, signifikant im Vergleich zu den Ausgangsspiegeln [Liu et al., 2003], jedoch fehlte in dieser Studie der Vergleich zu Placebo. In der hier vorliegenden Untersuchung stieg der Index allerdings zwischen  $t_3$  und  $t_6$  wieder auf Werte an, die mit den Ausgangswerten vergleichbar waren. Dies ist mit dem leichten Rückgang des HDL-C-Anstieges und einem weniger deutlichen Sinken des LDL-C-Spiegels zwischen  $t_3$  und  $t_6$  zu erklären. Die Ursachen hierfür sind aus dem Verlauf der Studie nicht ersichtlich.

### 5.3.3 Zusammenfassung und Zwischenfazit

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der meisten Studien ähnlichen Designs ließ sich für die TAG-Gruppe ein signifikanter Effekt der LC n-3 FS-Supplementierung auf den TAG-Spiegel feststellen. Die für die eingangs formulierte Prämisse, dass eine tägliche Dosis EPA+DHA von 1,68 g aus rTAG oder EE bei statin-therapierten Hyperlipidämie-Patienten einen zusätzlich senkenden Effekt auf die TAG-Spiegel hat, ist somit für die TAG-Gruppe als erfüllt und für die EE-Gruppe als nicht erfüllt anzusehen. Für die Auswirkungen der Intervention auf die weiteren im Rahmen der Studie erhobenen und analysierten Lipidparameter gibt es in der Literatur teilweise Übereinstimmung mit den hier vorgelegten Ergebnissen. Deutlich wird zudem aus der Literatur, dass die Dosis der LC n-3 FS-Supplemente sowie die Ausgangsspiegel der untersuchten Lipidparameter, insbesondere bezüglich der TAG-Spiegel, einen Einfluss auf die Effektstärke der Intervention haben. Limitierend in Bezug auf stärkere Auswirkungen der Intervention auf die TAG-Spiegel in der hier vorliegenden Arbeit waren somit die als weitestgehend wünschenswert zu bewertende TAG-Ausgangsspiegel der Probanden und die moderate, nach Shearer et al. [2011] als subpharmakologisch zu bezeichnende EPA+DHA-Dosis von weniger als 2 g/d.

## 5.4 Schlussbetrachtung

Es wird empfohlen, zum Erhalt der kardialen Gesundheit die Versorgung des Körpers mit EPA+DHA zu erhöhen. Neben der Frage, welche Dosis für verschiedene Zielgruppen zu nennen sind, stellt sich auch die Frage nach der Art der Zufuhr. Um die Aufnahme der LC n-3 FS anzuheben, werden fettreiche Fischmalzeiten und/oder Fischölsupplemente als geeignet erachtet. Hierbei fanden die Auswirkungen möglicher Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der LC n-3 FS aus den verschiedenen Quellen bisher keine Beachtung.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Unterschiede hinsichtlich der Bioverfügbarkeit und physiologischen Wirksamkeit bei langfristiger Einnahme zwischen EPA+DHA aus rTAG vs. EE bestehen. Nach sechsmonatiger täglicher Einnahme von 1,68 g LC n-3 FS aus rTAG wurde neben einer erhöhten Langzeitbioverfügbarkeit von EPA+DHA gegenüber EE auch eine signifikante Senkung der TAG-Spiegel im Placebo-Vergleich ermittelt. Die Senkung der TAG-Spiegel in der EE-Gruppe hingegen war im Vergleich zu Placebo nicht signifikant.

Der Unterschied im senkenden Effekt auf die TAG-Spiegel kann möglicherweise auf die erhöhte Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS aus rTAG gegenüber EE zurückgeführt werden. Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich in keinem sonstigen Aspekt (TAG-Ausgangsspiegel, LC n-3 FS-Dosis, Ernährung, Bewegung, Medikamenteneinnahme), der zu den Differenzen in der TAG-Spiegelreduktion der TAG- und der EE-Gruppe hätte führen können. Unterschiede zwischen LC n-3 FS als EE und rTAG in der Verdauung, der Absorption der Hydrolyseprodukte und der TAG-Neusynthese in den Enterozyten sind die wahrscheinlichsten Mechanismen, welche die erhöhte Bioverfügbarkeit von LC n-3 FS aus rTAG erklären können.

Die Untersuchung der Bioverfügbarkeit von EPA+DHA beschränkt sich nicht nur auf den Vergleich zwischen rTAG und EE aus Weichgelatinekapselformen. So gibt es verschiedene weitere chemische Formen von LC n-3 FS-Estern, wie z.B. PL aus Krillöl, die möglicherweise eine Überlegenheit in der Bioverfügbarkeit gegenüber rTAG und EE zeigen [Schuchardt et al., 2011a; Ulven et al., 2010]. EPA+DHA werden zudem in unterschiedlichen Formulierungen (u.a. natürliche Öle, mikroverkapselt als Puder oder als emulgierte Öle) angeboten [Jacobson, 2010], was sich möglicherweise ebenfalls auf die Bioverfügbarkeit auswirkt.

Ob Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen verschiedenen LC n-3 FS-Quellen, wie sie in der vorliegenden Arbeit anhand von rTAG vs. EE ermittelt wurden, eine Auswirkung auf die KHK-Risikominderung haben, erfordert weitere vergleichende Studien mit größeren Stichprobenzahlen und mit klinisch relevanten Endpunkten.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT

**Hintergrund und Ziel der Arbeit:** Kardiovaskuläre Erkrankungen sind führende Todesursache in den westlichen Industrienationen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören hierbei die Hyperlipidämien. Die Therapie erhöhter Cholesterol-Spiegel und erhöhter TAG-Spiegel zählt zu den Hauptzielen in der Prävention der KHK. Statine, die als Goldstandard zur Senkung erhöhter Cholesterol-Spiegel eingesetzt werden, haben nur einen geringen senkenden Effekt auf die TAG-Spiegel. Durch die adjuvante Therapie mit LC n3 FS kann eine Senkung der TAG-Spiegel erzielt werden. Eine Aufnahme von 200 – 500 mg/d der LC n-3 FS durch Fischverzehr oder Fischöl-Supplemente wird allgemein zum Erhalt der kardiovaskulären Gesundheit empfohlen, die tägliche Zufuhr von 1 g EPA+DHA wird in der Sekundärprävention bei diagnostizierter KHK angeraten. Die Versorgung mit diesen LC n-3 FS liegt in vielen Ländern zum Teil deutlich unterhalb dieser Empfehlungen. Der Versorgungsstatus lässt sich anhand des prozentualen Gehaltes von EPA+DHA in den Erythrozytenmembranen (Omega-3 Index) überprüfen, wobei Werte zwischen 8 und 11% als kardioprotektiv bewertet werden.

In frei verkäuflichen EPA+DHA-Präparaten liegen die LC n-3 FS häufig entweder in der Form von rTAG oder als EE vor. Zu der Frage, ob bei langfristiger, moderat und gleich dosierter Zufuhr von EPA+DHA aus entweder EE oder rTAG Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen den beiden chemisch verschiedenen LC n3 FS-Präparaten bestehen und ob sich solche möglichen Differenzen zudem auf die Senkung der TAG-Spiegel auswirken, liegen bisher keine Studienergebnisse vor. In den Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften finden mögliche Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus chemisch verschiedenen Präparaten bisher noch keine Berücksichtigung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, EPA+DHA aus rTAG bzw. EE auf Unterschiede in der Bioverfügbarkeit anhand des Omega-3 Index bei langfristiger Einnahme zu prüfen und zudem die Effekte der moderat und gleich dosierten, aber chemisch verschiedenen EPA+DHA-Supplemente auf die TAG-Spiegelsenkung über eine Dauer von sechs Monaten bei Patienten mit statinbehandelter Hyperlipidämie zu untersuchen.

**Methodik:** Die Studie wurde in einem doppel-blinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Design an 150 Männern und Frauen in Deutschland durchgeführt. Die Probanden wurden auf drei Gruppen randomisiert: 1) Fischöl-Konzentrat mit EPA+DHA in Form von rTAG (TAG-Gruppe); 2) Maiskeimöl als Placebo-Präparat (Placebo-Gruppe) und 3) Fischöl-Konzentrat mit EPA+DHA aus EE (EE-Gruppe). Die beiden eingesetzten EPA+DHA-Supplemente unterschieden sich ausschließlich in dem Alkohol, an welchem die LC n-3 FS verestert vorlagen, voneinander. Hinsichtlich aller äußerlichen Faktoren



glichen die Verum-Kapseln dem Placebo-Präparat. Die Supplemente wurden über sechs Monate von den Probanden eingenommen, wobei die tägliche Dosis an EPA+DHA bei 1,01 g + 0,67 g lag. Nach drei Monaten Intervention erfolgte eine Zwischenuntersuchung, nach sechs Monaten die Abschlussuntersuchung. Überprüft wurden die Veränderungen zwischen der Basisuntersuchung und der Zwischen- bzw. Abschlussuntersuchung innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe sowie die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. In die Auswertung nach der *per-protocol*-Methode gingen die Datensätze von Probanden mit ein, die compliant waren, zu allen Untersuchungszeitpunkten erschienen und im Laufe der sechsmonatigen Intervention keines der Ausschlusskriterien entwickelten. In die zusätzlich durchgeführte modifizierte *intention-to-treat*-Auswertung nach der LOFC-Methode gingen die Datensätze aller zur Basisuntersuchung erschienenen Probanden mit ein.

**Ergebnisse und Diskussion:** Durch die sechsmonatige Supplementierung ließ sich nach drei und nach sechs Monaten der EPA+DHA-Intervention in beiden Verum-Gruppen ein signifikanter Anstieg des Omega-3 Index ermitteln. Trotz vergleichbarer Ausgangswerte in den Interventionsgruppen war der Omega-3 Index zum Zeitpunkt der Zwischen- und der Abschlussuntersuchung in der TAG-Gruppe signifikant höher als in der EE-Gruppe, was auf eine Überlegenheit der Bioverfügbarkeit von EPA+DHA aus rTAG in der langfristigen Anwendung schließen lässt. Die wahrscheinlichsten Mechanismen, die für die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen LC n3 FS-rTAG und -EE verantwortlich sein könnten, sind die Hydrolyse im Duodenum, die Absorption der Lipolyseprodukte in die Enterozyten und die Reveresterung zu TAG in den Enterozyten.

In den TAG-Spiegeln konnte eine signifikante Senkung nach sechsmonatiger EPA+DHA-Supplementierung in der TAG-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ermittelt werden. Die LC n3 FS-Supplementierung mit EE hatte keinen signifikanten Effekt auf die TAG-Spiegel. Diese Ergebnisse stehen zu einem großen Teil im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, die den zusätzlichen Effekt von EPA+DHA bei statin-behandelten Hyperlipidämie-Patienten untersuchten, wobei in den vergleichbaren Studien ausschließlich EPA+DHA aus EE eingesetzt wurden und die TAG-Ausgangsspiegel höher lagen als in der hier vorliegenden Arbeit.

Die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der verschiedenen EPA+DHA-Supplemente könnten für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der TAG-Spiegelsenkung der beiden Verum-Gruppen verantwortlich sein.

**Fazit:** Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine Supplementierung mit täglich 1,68 g EPA+DHA in Form von entweder rTAG oder EE einen senkenden Effekt auf die TAG-Serumspiegel bei statin-behandelten Hyperlipidämie-Patienten mit lediglich leicht

erhöhten TAG-Ausgangsspiegeln hat. Der Vergleich mit Placebo zeigte eine Signifikanz dieser TAG-Senkung ausschließlich für die Supplementierung mit EPA+DHA-rTAG. Dieser Unterschied in der Wirkung der beiden chemisch verschiedenen LC n-3 FS-Präparate ist möglicherweise auf ihre unterschiedliche Langzeitbioverfügbarkeit zurückzuführen, die sich aus dem signifikant höheren Anstieg des Omega-3 Index nach EPA+DHA aus rTAG im Vergleich zu EE ableiten lässt.

Weitere Studien sind nötig, um festzustellen, ob Differenzen in der Bioverfügbarkeit von EPA und DHA aus chemisch verschiedenen Präparaten oder unterschiedlichen LC n-3 FS-Formulaturen eine Auswirkung auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos haben. In den von den zuständigen Fachgesellschaften ausgesprochenen Empfehlungen zur EPA+DHA-Aufnahme wären dementsprechend neben der Dosis auch die Art der empfohlenen LC n-3 FS-Quellen anzugeben.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Adkins, Y.; Kelley, D. S. (2010): Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. In: *J Nutr Biochem* 21 (9), S. 781–792.

Alaupovic, P.; Lee, D. M.; McConathy, W. J. (1972): Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. In: *Biochim Biophys Acta* 260 (4), S. 689–707.

Alaupovic, P.; Lee, D. M.; McConathy, W. J. (1972): Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. In: *Biochim Biophys Acta* 260 (4), S. 689–707.

Albert, C. M.; Campos, H.; Stampfer, M. J.; Ridker, P. M.; Manson, J. E.; Willett, W. C.; Ma, J. (2002): Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. In: *N Engl J Med* 346 (15), S. 1113–1118.

Andersson, A.; Nalsen, C.; Tengblad, S.; Vessby, B. (2002): Fatty acid composition of skeletal muscle reflects dietary fat composition in humans. In: *Am J Clin Nutr* 76 (6), S. 1222–1229.

Armand, M.; Borel, P.; Dubois, C.; Senft, M.; Peyrot, J.; Salducci, J. et al. (1994): Characterization of emulsions and lipolysis of dietary lipids in the human stomach. In: *Am J Physiol* 266 (3 Pt 1), S. G372-81.

Armand, M.; Pasquier, B.; Andre, M.; Borel, P.; Senft, M.; Peyrot, J. et al. (1999): Digestion and absorption of 2 fat emulsions with different droplet sizes in the human digestive tract. In: *Am J Clin Nutr* 70 (6), S. 1096–1106.

Arnesjo, B.; Nilsson, A.; Barrowman, J.; Borgstrom, B. (1969): Intestinal digestion and absorption of cholesterol and lecithin in the human. Intubation studies with a fat-soluble reference substance. In: *Scand J Gastroenterol* 4 (8), S. 653–665.

Arntzenius, A. C.; Kromhout, D.; Barth, J. D.; Reiber, J. H.; Bruschke, A. V.; Buis, B. et al. (1985): Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. In: *N Engl J Med* 312 (13), S. 805–811.

Arterburn, L. M.; Hall, E. B.; Oken, H. (2006): Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. In: *Am J Clin Nutr* 83 (6 Suppl), S. 1467S-1476S.

Assmann, G.; Schulte, H. (1988): The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. In: *Am Heart J* 116 (6 Pt 2), S. 1713–1724.

Assmann, G.; Schulte, H.; Cullen, P. (1997): New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). In: *Eur J Med Res* 2 (6), S. 237–242.

Balk, E. M.; Lichtenstein, A. H.; Chung, M.; Kupelnick, B.; Chew, P.; Lau, J. (2006): Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. In: *Atherosclerosis* 189 (1), S. 19–30.

Bang, H. O.; Dyerberg, J.; Sinclair, H. M. (1980): The composition of the Eskimo food in north western Greenland. In: *Am J Clin Nutr* 33 (12), S. 2657–2661.

Barcelo-Coblijn, G.; Murphy, E. J.; Othman, R.; Moghadasian, M. H.; Kashour, T.; Friel, J. K. (2008): Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid. In: *Am J Clin Nutr* 88 (3), S. 801–809.

Bauch, A.; Lindtner, O.; Mensink, G. B.; Niemann, B. (2006): Dietary intake and sources of long-chain n-3 PUFAs in German adults. In: *Eur J Clin Nutr* 60 (6), S. 810–812.

- Bays, H. E.; McKenney, J.; Maki, K. C.; Doyle, R. T.; Carter, R. N.; Stein, E. (2010): Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on non--high-density lipoprotein cholesterol when coadministered with escalating doses of atorvastatin. In: *Mayo Clin Proc* 85 (2), S. 122–128.
- Bays, H. E.; Tighe, A. P.; Sadovsky, R.; Davidson, M. H. (2008): Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. In: *Expert Rev Cardiovasc Ther* 6 (3), S. 391–409.
- Beckermann, B.; Beneke, M.; Seitz, I. (1990): [Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from triglycerides, free fatty acids and ethyl esters in volunteers]. Vergleich der Bioverfügbarkeit von Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure aus Triglyceriden, freien Fettsäuren und Ethylestern bei Probanden. In: *Arzneimittelforschung* 40 (6), S. 700–704.
- Belluzzi, A.; Brignola, C.; Campieri, M.; Camporesi, E. P.; Gionchetti, P.; Rizzello, F. et al. (1994): Effects of new fish oil derivative on fatty acid phospholipid-membrane pattern in a group of Crohn's disease patients. In: *Dig Dis Sci* 39 (12), S. 2589–2594.
- Berrougui, H.; Isabelle, M.; Cloutier, M.; Grenier, G.; Khalil, A. (2007): Age-related impairment of HDL-mediated cholesterol efflux. In: *J Lipid Res* 48 (2), S. 328–336.
- Bezard, J.; Blond, J. P.; Bernard, A.; Clouet, P. (1994): The metabolism and availability of essential fatty acids in animal and human tissues. In: *Reprod Nutr Dev* 34 (6), S. 539–568.
- Blonk, M. C.; Bilo, H. J.; Nauta, J. J.; Popp-Snijders, C.; Mulder, C.; Donker, A. J. (1990): Dose-response effects of fish-oil supplementation in healthy volunteers. In: *Am J Clin Nutr* 52 (1), S. 120–127.
- Borgstrom, B. (1974): Fat digestion and absorption. In: *Biomembranes* 4B (0), S. 555–620.
- Bottino, N. R.; Vandenburg, G. A.; Reiser, R. (1967): Resistance of certain long-chain polyunsaturated fatty acids of marine oils to pancreatic lipase hydrolysis. In: *Lipids* 2 (6), S. 489–493.
- Bracco, U. (1994): Effect of triglyceride structure on fat absorption. In: *Am J Clin Nutr* 60 (6 Suppl), S. 1002S-1009S.
- Brenna, J.T.; Salem, N. Jr; Sinclair, A. J.; Cunnane, S. C. (2009): alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. In: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 80 (2-3), S. 85–91.
- Bronsgeest-Schoute, H. C.; van Gent, C. M.; Luten, J. B.; Ruiter, A. (1981): The effect of various intakes of omega 3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. In: *Am J Clin Nutr* 34 (9), S. 1752–1757.
- Brossard, N.; Croset, M.; Pachiaudi, C.; Riou, J. P.; Tayot, J. L.; Lagarde, M. (1996): Retroconversion and metabolism of 22:6n-3 in humans and rats after intake of a single dose of 22:6n-3-triacylglycerols. In: *Am J Clin Nutr* 64 (4), S. 577–586.
- Brown, W. V.; Baginsky, M. L. (1972): Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein. In: *Biochem Biophys Res Commun* 46 (2), S. 375–382.
- Brown, A. J.; Pang, E.; Roberts, D. C. (1991a): Erythrocyte eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid as a marker for fish and fish oil consumption. In: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 44 (2), S. 103–106.
- Brown, A. J.; Pang, E.; Roberts, D. C. (1991b): Persistent changes in the fatty acid composition of erythrocyte membranes after moderate intake of n-3 polyunsaturated fatty acids: study design implications. In: *Am J Clin Nutr* 54 (4), S. 668–673.
- Brown, A. J.; Roberts, D. C.; Pritchard, J. E.; Truswell, A. S. (1990): A mixed Australian fish diet and fish-oil supplementation: impact on the plasma lipid profile of healthy men. In: *Am J Clin Nutr* 52 (5), S. 825–833.

- Brunner, EricJ; Jones, PeterJS; Friel, Sharon; Bartley, Mel (2009): Fish, human health and marine ecosystem health: policies in collision. In: *Int J Epidemiol* 38 (1), S. 93–100.
- Brunzell, J. D.; Davidson, M.; Furberg, C. D.; Goldberg, R. B.; Howard, B. V.; Stein, J. H.; Witztum, J. L. (2008): Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. In: *Diabetes Care* 31 (4), S. 811–822.
- Buckley, R.; Shewring, B.; Turner, R.; Yaqoob, P.; Am Minihane (2004): Circulating triacylglycerol and apoE levels in response to EPA and docosahexaenoic acid supplementation in adult human subjects. In: *Br J Nutr* 92 (3), S. 477–483.
- Bühl, A.; Zöfel, P. (2005): SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 9., überarb. und erw. München ;, [Boston u.a.]: Pearson Studium. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/76533402>.
- Burdge, G. C.; Calder, P. C. (2005): Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. In: *Reprod Nutr Dev* 45 (5), S. 581–597.
- Burdge, G. C.; Calder, P. C. (2006): Dietary alpha-linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. In: *Nutr Res Rev* 19 (1), S. 26–52.
- BURR, G. O.; BURR, M. M. (1929): A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. In: *J Biol Chem* (82), S. 345–367.
- BURR, G. O.; BURR, M. M. (1930): The nature and role of the fatty acids essential in nutrition. In: *J Biol Chem* (86), S. 587–621.
- Burr, M. L.; Fehily, A. M.; Gilbert, J. F.; Rogers, S.; Holliday, R. M.; Sweetnam, P. M. et al. (1989): Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). In: *Lancet* 2 (8666), S. 757–761.
- Calabresi, L.; Donati, D.; Pazzucconi, F.; Sirtori, C. R.; Franceschini, G. (2000): Omacor in familial combined hyperlipidemia: effects on lipids and low density lipoprotein subclasses. In: *Atherosclerosis* 148 (2), S. 387–396.
- Calabresi, L.; Villa, B.; Canavesi, M.; Sirtori, C. R.; James, R. W.; Bernini, F.; Franceschini, G. (2004): An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. In: *Metabolism* 53 (2), S. 153–158.
- Calder, P. C. (2004): n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. In: *Clin Sci (Lond)* 107 (1), S. 1–11.
- Calder, P. C. (2005): Polyunsaturated fatty acids and inflammation. In: *Biochem Soc Trans* 33 (Pt 2), S. 423–427.
- Calder, P. C. (2006): n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. In: *Am J Clin Nutr* 83 (6 Suppl), S. 1505S-1519S.
- Calder, P. C. (2008): Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. In: *Mol Nutr Food Res* 52 (8), S. 885–897.
- Calder, P. C.; Yaqoob, P. (2009): Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids. In: *Postgrad Med* 121 (6), S. 148–157.
- Calo, L.; Bianconi, L.; Colivicchi, F.; Lamberti, F.; Loricchio, M. L.; Ruvo, E. de et al. (2005): N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. In: *J Am Coll Cardiol* 45 (10), S. 1723–1728.
- Cao, J.; Schwichtenberg, K. A.; Hanson, N. Q.; Tsai, M. Y. (2006): Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. In: *Clin Chem* 52 (12), S. 2265–2272.

- Carey, M. C.; Small, D. M.; Bliss, C. M. (1983): Lipid digestion and absorption. In: *Annu Rev Physiol* 45, S. 651–677.
- Carlier, H.; Bernard, A.; Caselli, C. (1991): Digestion and absorption of polyunsaturated fatty acids. In: *Reprod Nutr Dev* 31 (5), S. 475–500.
- Carrero, J. J.; Fonolla, J.; Marti, J. L.; Jimenez, J.; Boza, J. J.; Lopez-Huertas, E. (2007): Intake of fish oil, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E for 1 year decreases plasma C-reactive protein and reduces coronary heart disease risk factors in male patients in a cardiac rehabilitation program. In: *J Nutr* 137 (2), S. 384–390.
- Cartwright, I. J.; Pockley, A. G.; Galloway, J. H.; Greaves, M.; Preston, F. E. (1985): The effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on erythrocyte membrane phospholipids, erythrocyte deformability and blood viscosity in healthy volunteers. In: *Atherosclerosis* 55 (3), S. 267–281.
- Castelli, W. P. (1988): Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. In: *Can J Cardiol* 4 Suppl A, S. 5A-10A.
- Castelli, W. P.; Garrison, R. J.; Wilson, P. W.; Abbott, R. D.; Kalousdian, S.; Kannel, W. B. (1986): Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. In: *JAMA* 256 (20), S. 2835–2838.
- Chan, D. C.; Watts, G. F.; Mori, T. A.; Barrett, P. H.; Beilin, L. J.; Redgrave, T. G. (2002): Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. In: *Eur J Clin Invest* 32 (6), S. 429–436.
- Chan, D. C.; Watts, G. F.; Mori, T. A.; Barrett, P. H.; Redgrave, T. G.; Beilin, L. J. (2003): Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. In: *Am J Clin Nutr* 77 (2), S. 300–307.
- Chandra, R.; Liddle, R. A. (2009): Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. In: *Curr Opin Gastroenterol* 25 (5), S. 441–446.
- Childs, C. E.; Romeu-Nadal, M.; Burdge, G. C.; Calder, P. C. (2008): Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. In: *Proc Nutr Soc* 67 (1), S. 19–27.
- Christensen, M. S.; Hoy, C. E.; Redgrave, T. G. (1994): Lymphatic absorption of n - 3 polyunsaturated fatty acids from marine oils with different intramolecular fatty acid distributions. In: *Biochim Biophys Acta* 1215 (1-2), S. 198–204.
- Christensen, M. S.; Hoy, C. E.; Becker, C. C.; Redgrave, T. G. (1995a): Intestinal absorption and lymphatic transport of eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA), and decanoic acids: dependence on intramolecular triacylglycerol structure. In: *Am J Clin Nutr* 61 (1), S. 56–61.
- Christensen, M. S.; Mullertz, A.; Hoy, C. E. (1995b): Absorption of triglycerides with defined or random structure by rats with biliary and pancreatic diversion. In: *Lipids* 30 (6), S. 521–526.
- Cicero, A. F.; Ertek, S.; Borghi, C. (2009): Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. In: *Curr Vasc Pharmacol* 7 (3), S. 330–337.
- Cleland, L. G.; James, M. J.; Neumann, M. A.; D'Angelo, M.; Gibson, R. A. (1992): Linoleate inhibits EPA incorporation from dietary fish-oil supplements in human subjects. In: *Am J Clin Nutr* 55 (2), S. 395–399.
- Cobiac, L.; Clifton, P. M.; Abbey, M.; Belling, G. B.; Nestel, P. J. (1991): Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. In: *Am J Clin Nutr* 53 (5), S. 1210–1216.
- Cromwell, W. C.; Otvos, J. D. (2004): Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. In: *Curr Atheroscler Rep* 6 (5), S. 381–387.

- Cullen, P.; Rauterberg, J.; Lorkowski, S. (2005): The pathogenesis of atherosclerosis. In: *Handb Exp Pharmacol* (170), S. 3–70.
- Davidson, M. H.; Robinson, J. G. (2006): Lipid-lowering effects of statins: a comparative review. In: *Expert Opin Pharmacother* 7 (13), S. 1701–1714.
- Davidson, M. H.; Stein, E. A.; Bays, H. E.; Maki, K. C.; Doyle, R. T.; Shalwitz, R. A. et al. (2007): Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *Clin Ther* 29 (7), S. 1354–1367.
- Daviglus, M. L.; Stamler, J.; Orenca, A. J.; Dyer, A. R.; Liu, K.; Greenland, P. et al. (1997): Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. In: *N Engl J Med* 336 (15), S. 1046–1053.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: Umschau Braus GmbH, 2000.
- De Backer, G.; Ambrosioni, E.; Borch-Johnsen, K.; Brotons, C.; Cifkova, R.; Dallongeville, J. et al. (2003): European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. In: *Atherosclerosis* 171 (1), S. 145–155.
- Deckelbaum, R. J.; Leaf, A.; Mozaffarian, D.; Jacobson, T. A.; Harris, W. S.; Akabas, SR (2008): Conclusions and recommendations from the symposium, Beyond Cholesterol: Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease with n-3 Fatty Acids. In: *Am J Clin Nutr* 87 (6), S. 2010S-2S.
- Dergunov, A. D.; Rosseneu, M. (1994): The significance of apolipoprotein E structure to the metabolism of plasma triglyceride-rich lipoproteins. In: *Biol Chem Hoppe Seyler* 375 (8), S. 485–495.
- Dujovne, C. A.; Williams, C. D.; Ito, M. K. (2011): What combination therapy with a statin, if any, would you recommend? In: *Curr Atheroscler Rep* 13 (1), S. 12–22.
- Durrington, P. N.; Bhatnagar, D.; Mackness, M. I.; Morgan, J.; Julier, K.; Khan, M. A.; France, M. (2001): An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. In: *Heart* 85 (5), S. 544–548.
- Dyerberg, J. (1986): Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. In: *Nutr Rev* 44 (4), S. 125–134.
- Dyerberg, J.; Bang, H. O.; Hjorne, N. (1975): Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. In: *Am J Clin Nutr* 28 (9), S. 958–966.
- Dyerberg, J.; Bang, H. O.; Stoffersen, E.; Moncada, S.; Vane, JR (1978): Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? In: *Lancet* 2 (8081), S. 117–119.
- Dyerberg, J.; Madsen, P.; Moller, J. M.; Aardestrup, I.; Schmidt, E. B. (2010): Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. In: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 83 (3), S. 137–141.
- Egert, S.; Kannenberg, F.; Somoza, V.; Erbersdobler, H. F.; Wahrburg, U. (2009): Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans. In: *J Nutr* 139 (5), S. 861–868.
- El Boustani S.; Colette, C.; Monnier, L.; Descomps, B.; Crastes de Paulet A; Mendy, F. (1987): Enteral absorption in man of eicosapentaenoic acid in different chemical forms. In: *Lipids* 22 (10), S. 711–714.

- Eritsland, J.; Seljeflot, I.; Abdelnoor, M.; Arnesen, H.; Torjesen, P. A. (1994): Long-term effects of n-3 fatty acids on serum lipids and glycaemic control. In: *Scand J Clin Lab Invest* 54 (4), S. 273–280.
- Eslick, G. D.; Howe, P. R.; Smith, C.; Priest, R.; Bensoussan, A. (2009): Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. In: *Int J Cardiol* 136 (1), S. 4–16.
- Fave, G.; Coste, T. C.; Armand, M. (2004): Physicochemical properties of lipids: new strategies to manage fatty acid bioavailability. In: *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 50 (7), S. 815–831.
- Felix-Getzik, E. M.; Kuvin, J. T.; Karas, R. H. (2010): Nonoptimal high-density lipoprotein cholesterol levels are highly prevalent in patients presenting with acute coronary syndromes and well-controlled low-density lipoprotein cholesterol levels. In: *J Clin Lipidol* 4 (4), S. 265–271.
- Finnegan, Y. E.; Am Minihane; Leigh-Firbank, E. C.; Kew, S.; Meijer, G. W.; Muggli, R. et al. (2003): Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. In: *Am J Clin Nutr* 77 (4), S. 783–795.
- Friedman, H. I.; Nylund, B. (1980): Intestinal fat digestion, absorption, and transport. A review. In: *Am J Clin Nutr* 33 (5), S. 1108–1139.
- Fruchart, J. C.; Sacks, F.; Hermans, M. P.; Assmann, G.; Brown, W. V.; Ceska, R. et al. (2008): The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. In: *Am J Cardiol* 102 (10 Suppl), S. 1K-34K.
- Geleijnse, J. M.; Giltay, E. J.; de Grobbee; Donders, A. R.; Kok, F. J. (2002): Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. In: *J Hypertens* 20 (8), S. 1493–1499.
- GISSI-Prevenzione Investigators (1999): Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. In: *Lancet* (354), S. 447–455.
- Glatz, J. F.; Soffers, A. E.; Katan, M. B. (1989): Fatty acid composition of serum cholesteryl esters and erythrocyte membranes as indicators of linoleic acid intake in man. In: *Am J Clin Nutr* 49 (2), S. 269–276.
- Goldberg, A. C.; Schonfeld, G.; Feldman, E. B.; Ginsberg, H. N.; Hunninghake, D. B.; Insull, WJr et al. (1989): Fenofibrate for the treatment of type IV and V hyperlipoproteinemias: a double-blind, placebo-controlled multicenter US study. In: *Clin Ther* 11 (1), S. 69–83.
- Goodfellow, J.; Bellamy, M. F.; Ramsey, M. W.; Jones, C. J.; Lewis, M. J. (2000): Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. In: *J Am Coll Cardiol* 35 (2), S. 265–270.
- Goodman, B. E. (2010): Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. In: *Adv Physiol Educ* 34 (2), S. 44–53.
- Grimm, H.; Mayer, K.; Mayser, P.; Eigenbrodt, E. (2002): Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. In: *Br J Nutr* 87 Suppl 1, S. S59-67.
- Grimsgaard, S.; Bonna, K. H.; Hansen, J. B.; Nordoy, A. (1997): Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. In: *Am J Clin Nutr* 66 (3), S. 649–659.
- Grundy, S. M.; Cleeman, J. I.; Merz, C. N. B.; Brewer, H. B. Jr; Clark, L. T.; Hunninghake, D. B. et al. (2004): A summary of implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (8), S. 1329–1330.



- Hahn, A.; Ströhle, A.; Wolters, M. (2006): Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie : mit 160 Tabellen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: WVG, Wiss. Verl.-Ges. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/180040242>.
- Hansen, J. B.; Olsen, J. O.; Wilsgard, L.; Lyngmo, V.; Svensson, B. (1993): Comparative effects of prolonged intake of highly purified fish oils as ethyl ester or triglyceride on lipids, haemostasis and platelet function in normolipaemic men. In: *Eur J Clin Nutr* 47 (7), S. 497–507.
- Harnack, K.; Andersen, G.; Somoza, V. (2009): Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids. In: *Nutr Metab (Lond)* 6, S. 8.
- Harris, W. S. (1989): Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. In: *J Lipid Res* 30 (6), S. 785–807.
- Harris, W. S. (1996a): Dietary fish oil and blood lipids. In: *Curr Opin Lipidol* 7 (1), S. 3–7.
- Harris, W. S. (1996b): n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. In: *Lipids* 31 (3), S. 243–252.
- Harris, W. S. (1997): n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. In: *Am J Clin Nutr* 65 (5 Suppl), S. 1645S-1654S.
- Harris, W. S. (2008): The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. In: *Am J Clin Nutr* 87 (6), S. 1997S-2002S.
- Harris, W. S. (2009): The omega-3 index: from biomarker to risk marker to risk factor. In: *Curr Atheroscler Rep* 11 (6), S. 411–417.
- Harris, W. S.; Dujovne, C. A.; Zucker, M.; Johnson, B. (1988): Effects of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients. A placebo-controlled trial. In: *Ann Intern Med* 109 (6), S. 465–470.
- Harris, W. S.; Ginsberg, H. N.; Arunakul, N.; Shachter, N. S.; Windsor, S. L.; Adams, M. et al. (1997): Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. In: *J Cardiovasc Risk* 4 (5-6), S. 385–391.
- Harris, W. S.; Mozaffarian, D.; Lefevre, M.; Toner, C. D.; Colombo, J.; Cunnane, S. C. et al. (2009): Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. In: *J Nutr* 139 (4), S. 804S-19S.
- Harris, W. S.; Pottala, J. V.; Sands, S. A.; Jones, P. G. (2007): Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n 3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. In: *Am J Clin Nutr* 86 (6), S. 1621–1625.
- Harris, W. S.; Sands, S. A.; Windsor, S. L.; Ali, H. A.; Stevens, T. L.; Magalski, A. et al. (2004): Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. In: *Circulation* 110 (12), S. 1645–1649.
- Harris, W. S.; Schacky, C. von (2004): The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? In: *Prev Med* 39 (1), S. 212–220.
- Harris, W. S.; Thomas, R. M. (2010): Biological variability of blood omega-3 biomarkers. In: *Clin Biochem* 43 (3), S. 338–340.
- Harris, W. S.; Windsor, S. L.; Dujovne, C. A. (1991): Effects of four doses of n-3 fatty acids given to hyperlipidemic patients for six months. In: *J Am Coll Nutr* 10 (3), S. 220–227.
- Hartweg, J.; Perera, R.; Montori, V.; Dinneen, S.; Neil, H. A.; Farmer, A. (2008): Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. In: *Cochrane Database Syst Rev* (1), S. CD003205.
- Havel, R. J. (2010): Triglyceride-rich lipoproteins and plasma lipid transport. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30 (1), S. 9–19.

- Healy, D. A.; Wallace, F. A.; Miles, E. A.; Calder, P. C.; Newsholm, P. (2000): Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. In: *Lipids* 35 (7), S. 763–768.
- Hill, Buckley, J. D.; Murphy, K. J.; Howe, P. R. (2007): Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. In: *Am J Clin Nutr* 85 (5), S. 1267–1274.
- Hodges, V. M.; Rainey, S.; Lappin, T. R.; Maxwell, A. P. (2007): Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. In: *Crit Rev Oncol Hematol* 64 (2), S. 139–158.
- Hokanson, J. E.; Austin, M. A. (1996): Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. In: *J Cardiovasc Risk* 3 (2), S. 213–219.
- Hooper L.; Harrison R.A.; Summerbell C.D.; Moore H.; Worthington H.V.; Ness A. et al. (2004): Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. In: *Cochrane Database Syst Rev* (4), S. 1–203.
- Horn, F.; Moc, I.; Schneider, N.; Grillhösl, C.; Berghold, S.; Lindenmeier, G. (2005): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium ; [Klinik, Stoffwechsel, Zellbiologie, Molekularbiologie, Signaltransduktion, Chemie]. 3., grundlegend überarb. und erw. Stuttgart [u.a.]: Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/254575556>.
- Hoy, S. M.; Keating, G. M. (2009): Omega-3 ethylester concentrate: a review of its use in secondary prevention post-myocardial infarction and the treatment of hypertriglyceridaemia. In: *Drugs* 69 (8), S. 1077–1105.
- Hu, F. B.; Bronner, L.; Willett, W. C.; Stampfer, M. J.; Rexrode, K. M.; Albert, C. M. et al. (2002): Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. In: *JAMA* 287 (14), S. 1815–1821.
- Hu, F. B.; Stampfer, M. J.; Manson, J. E.; Rimm, E.; Colditz, G. A.; Rosner, B. A. et al. (1997): Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. In: *N Engl J Med* 337 (21), S. 1491–1499.
- Huff, M. W.; de Telford (1989): Dietary fish oil increases conversion of very low density lipoprotein apoprotein B to low density lipoprotein. In: *Arteriosclerosis* 9 (1), S. 58–66.
- Ikeda, I.; Sasaki, E.; Yasunami, H.; Nomiya, S.; Nakayama, M.; Sugano, M. et al. (1995): Digestion and lymphatic transport of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids given in the form of triacylglycerol, free acid and ethyl ester in rats. In: *Biochim Biophys Acta* 1259 (3), S. 297–304.
- Innis, S. M.; Dyer, R. (1997): Dietary triacylglycerols with palmitic acid (16:0) in the 2-position increase 16:0 in the 2-position of plasma and chylomicron triacylglycerols, but reduce phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acids, and alter cholesteryl ester metabolism in formula-Fed piglets. In: *J Nutr* 127 (7), S. 1311–1319.
- International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (2004): Recommendations for the intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults. Online verfügbar unter <http://www.issfal.org/images/stories/pdfs/PUFAIntakeReccomdFinalReport.pdf>.
- Iqbal, J.; Hussain, M. M. (2009): Intestinal lipid absorption. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296 (6), S. E1183-94.
- Jacobsen, C (2010): Enrichment of foods with omega-3 fatty acids: a multidisciplinary challenge. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1190 (1), S. 141–150.
- Kannel, W. B. (1985): Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. In: *Am Heart J* 110 (5), S. 1100–1107.

- Karupaiah, T.; Sundram, K. (2007): Effects of stereospecific positioning of fatty acids in triacylglycerol structures in native and randomized fats: a review of their nutritional implications. In: *Nutr Metab (Lond)* 4, S. 16.
- Katan, M. B.; Deslypere, J. P.; van Birgelen, A. P.; Penders, M.; Zegwaard, M. (1997): Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. In: *J Lipid Res* 38 (10), S. 2012–2022.
- Kelley, D. S.; Siegel, D.; Vemuri, M.; Mackey, B. E. (2007): Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. In: *Am J Clin Nutr* 86 (2), S. 324–333.
- Keys, A. (1997): Coronary heart disease in seven countries. 1970. In: *Nutrition* 13 (3), S. 250-2; discussion 249, 253.
- Korjamo, T.; Heikkinen, A. T.; Monkkonen, J. (2009): Analysis of unstirred water layer in in vitro permeability experiments. In: *J Pharm Sci* 98 (12), S. 4469–4479.
- Krauss, R. M.; Eckel, R. H.; Howard, B.; Appel, L. J.; Daniels, SR; Deckelbaum, R. J. et al. (2000): AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. In: *Circulation* 102 (18), S. 2284–2299.
- Kris-Etherton, P. M.; Grieger, J. A.; Etherton, T. D. (2009): Dietary reference intakes for DHA and EPA. In: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 81 (2-3), S. 99–104.
- Kris-Etherton, P. M.; Harris, W. S.; Appel, L. J. (2002): Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. In: *Circulation* 106 (21), S. 2747–2757.
- Kris-Etherton, P. M.; Harris, W. S.; Appel, L. J. (2003): Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 (2), S. 151–152.
- Kris-Etherton, PM; Hecker, KD; Binkoski, AE (2004): Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. In: *Nutr Rev* 62 (11), S. 414–426.
- Krokan, H. E.; Bjerve, K. S.; Mork, E. (1993): The enteral bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid is as good from ethyl esters as from glyceryl esters in spite of lower hydrolytic rates by pancreatic lipase in vitro. In: *Biochim Biophys Acta* 1168 (1), S. 59–67.
- Krokan, H. E.; Bjerve, K. S.; Mork, E. (1993): The enteral bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid is as good from ethyl esters as from glyceryl esters in spite of lower hydrolytic rates by pancreatic lipase in vitro. In: *Biochim Biophys Acta* 1168 (1), S. 59–67.
- Kromhout, D.; Bosschieter, E. B.; de Lezenne Coulander C (1985): The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. In: *N Engl J Med* 312 (19), S. 1205–1209.
- Kwiterovich, P. O., JR (2000): The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. In: *Am J Cardiol* 86 (12A), S. 5L-10L.
- Laidlaw, M.; Holub, B. J. (2003): Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and gamma-linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women. In: *Am J Clin Nutr* 77 (1), S. 37–42.
- LaRosa, J. C.; Levy, R. I.; Herbert, P.; Lux, S. E.; Fredrickson, D. S. (1970): A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. In: *Biochem Biophys Res Commun* 41 (1), S. 57–62.
- Law; Thompson, S. G.; Wald, N. J. (1994): Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. In: *BMJ* 308 (6925), S. 373–379.
- Lawson, L. D.; Hughes, B. G. (1988a): Human absorption of fish oil fatty acids as triacylglycerols, free acids, or ethyl esters. In: *Biochem Biophys Res Commun* 152 (1), S. 328–335.

- Lawson, L. D.; Hughes, B. G. (1988b): Absorption of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil triacylglycerols or fish oil ethyl esters co-ingested with a high-fat meal. In: *Biochem Biophys Res Commun* 156 (2), S. 960–963.
- Leaf, A. (2007): Omega-3 fatty acids and prevention of arrhythmias. In: *Curr Opin Lipidol* 18 (1), S. 31–34.
- Leaf, A.; Jorgensen, M. B.; Jacobs, A. K.; Cote, G.; Schoenfeld, D. A.; Scheer, J. et al. (1994): Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? In: *Circulation* 90 (5), S. 2248–2257.
- Lear, S. A.; Chen, M. M.; Frohlich, J. J.; Birmingham, C. L. (2002): The relationship between waist circumference and metabolic risk factors: cohorts of European and Chinese descent. In: *Metabolism* 51 (11), S. 1427–1432.
- Lecerf, J. M. (2009): Fatty acids and cardiovascular disease. In: *Nutr Rev* 67 (5), S. 273–283.
- Leon, H.; Shibata, M. C.; Sivakumaran, S.; Dorgan, M.; Chatterley, T.; Tsuyuki, R. T. (2008): Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. In: *BMJ* 337, S. a2931.
- Lewis, B.; Chait, A.; Sigurdsson, G. (1978): Serum lipoproteins in four European communities: a quantitative comparison. In: *Eur J Clin Invest* 8 (3), S. 165–173.
- Lewis, A.; Lookinland, S.; Beckstrand, R. L.; Tiedeman, M. E. (2004): Treatment of hypertriglyceridemia with omega-3 fatty acids: a systematic review. In: *J Am Acad Nurse Pract* 16 (9), S. 384–395.
- Li, B.; Birdwell, C.; Whelan, J. (1994): Antithetic relationship of dietary arachidonic acid and eicosapentaenoic acid on eicosanoid production in vivo. In: *J Lipid Res* 35 (10), S. 1869–1877.
- Lichtenstein, A. H.; Appel, L. J.; Brands, M.; Carnethon, M.; Daniels, S.; Franch, H. A. et al. (2006): Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. In: *Circulation* 114 (1), S. 82–96.
- Linseisen, J.; Schulze, M. B.; Saadatian-Elahi, M.; Kroke, A.; Miller, A. B.; Boeing, H. (2003): Quantity and quality of dietary fat, carbohydrate, and fiber intake in the German EPIC cohorts. In: *Ann Nutr Metab* 47 (1), S. 37–46.
- Liou, Y. A.; King, D. J.; Zibrik, D.; Innis, S. M. (2007): Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. In: *J Nutr* 137 (4), S. 945–952.
- Liu, M.; Wallmon, A.; Wallin, R.; Saldeen, T. (2003): Effects of stable fish oil and simvastatin on plasma lipoproteins in patients with hyperlipidemia. In: *Nutrition Research* (23:8), S. 1027–1034.
- Lombardo, D.; Guy, O. (1980): Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. II. Action on cholesterol esters and lipid-soluble vitamin esters. In: *Biochim Biophys Acta* 611 (1), S. 147–155.
- Lowe, M. E. (2002): The triglyceride lipases of the pancreas. In: *J Lipid Res* 43 (12), S. 2007–2016.
- Luley, C.; Wieland, H.; Grünwald, J. (1990): Bioavailability of omega-3 fatty acids: ethylester preparations are as suitable as triglyceride preparations. In: *Akt Ernährungsmed* (15), S. 123–125.
- Lungershausen, Y. K.; Abbey, M.; Nestel, P. J.; Howe, P. R. (1994): Reduction of blood pressure and plasma triglycerides by omega-3 fatty acids in treated hypertensives. In: *J Hypertens* 12 (9), S. 1041–1045.
- Mackness, M. I.; Bhatnagar, D.; Durrington, P. N.; Prais, H.; Haynes, B.; Morgan, J.; Borthwick, L. (1994): Effects of a new fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patients with hypertriglyceridaemia. In: *Eur J Clin Nutr* 48 (12), S. 859–865.
- Maki, K. C.; McKenney, J. M.; Reeves, M. S.; Lubin, B. C.; Dicklin (2008): Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. In: *Am J Cardiol* 102 (4), S. 429–433.

- Mansbach, C. 2ndM; Gorelick, F. (2007): Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. In: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293 (4), S. G645-50.
- Mansbach, C. M.; Siddiqi, S. A. (2010): The biogenesis of chylomicrons. In: *Annu Rev Physiol* 72, S. 315–333.
- Marangoni, F.; Angeli, M. T.; Colli, S.; Eligini, S.; Tremoli, E.; Sirtori, C. R.; Galli, C. (1993): Changes of n-3 and n-6 fatty acids in plasma and circulating cells of normal subjects, after prolonged administration of 20:5 (EPA) and 22:6 (DHA) ethyl esters and prolonged washout. In: *Biochim Biophys Acta* 1210 (1), S. 55–62.
- Marsen, T. A.; Pollok, M.; Oette, K.; Baldamus, C. A. (1992): Pharmacokinetics of omega-3-fatty acids during ingestion of fish oil preparations. In: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 46 (3), S. 191–196.
- Mathes, P.; Thiery, J. (2005): [The role of lipid metabolism in the prevention of coronary heart disease]. Die Rolle des Lipidstoffwechsels in der Prävention der koronaren Herzerkrankung. In: *Z Kardiol* 94 Suppl 3, S. III/43-55.
- Mead, J. F. (1981): The essential fatty acids: past, present and future. In: *Prog Lipid Res* 20, S.1-6.
- Mensink, G. B.; Beitz, R. (2004): Food and nutrient intake in East and West Germany, 8 years after the reunification--The German Nutrition Survey 1998. In: *Eur J Clin Nutr* 58 (7), S. 1000–1010.
- Metcalfe, R. G.; James, M. J.; Gibson, R. A.; Edwards, JR; Stubberfield, J.; Stuklis, R. et al. (2007): Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. In: *Am J Clin Nutr* 85 (5), S. 1222–1228.
- Meyer, B. J.; Hammervold, T.; Rustan, A. C.; Howe, P. R. (2007): Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids in statin-treated hyperlipidaemic subjects. In: *Lipids* 42 (2), S. 109–115.
- Miles, E. A.; Calder, P. C. (1998): Modulation of immune function by dietary fatty acids. In: *Proc Nutr Soc* 57 (2), S. 277–292.
- Milte, C. M.; Am Coates; Buckley, J. D.; Am Hill; Howe, P. R. (2008): Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid-rich fish oil on erythrocyte docosahexaenoic acid and blood lipid levels. In: *Br J Nutr* 99 (5), S. 1083–1088.
- Milte, C. M.; Sinn, N.; Street, S. J.; Buckley, J. D.; Am Coates; Howe, P. R. (2011): Erythrocyte polyunsaturated fatty acid status, memory, cognition and mood in older adults with mild cognitive impairment and healthy controls. In: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 84 (5-6), S. 153–161.
- Minihane; Khan, S.; Leigh-Firbank, E. C.; Talmud, P.; Wright, J. W.; Murphy, M. C. et al. (2000): ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (8), S. 1990–1997.
- Mogelson, S.; Pieper, S. J.; Lange, L. G. (1984): Thermodynamic bases for fatty acid ethyl ester synthase catalyzed esterification of free fatty acid with ethanol and accumulation of fatty acid ethyl esters. In: *Biochemistry* 23 (18), S. 4082–4087.
- Montoya, M. T.; Porres, A.; Serrano, S.; Fruchart, J. C.; Mata, P.; Gerique, J. A.; Castro, G. R. (2002): Fatty acid saturation of the diet and plasma lipid concentrations, lipoprotein particle concentrations, and cholesterol efflux capacity. In: *Am J Clin Nutr* 75 (3), S. 484–491.
- Mori, T. A.; Burke, V.; Puddey, I. B.; Watts, G. F.; O'Neal, D. N.; Best, J. D.; Beilin, L. J. (2000): Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. In: *Am J Clin Nutr* 71 (5), S. 1085–1094.

- Mozaffarian, D.; Ascherio, A.; Hu, F. B.; Stampfer, M. J.; Willett, W. C.; Siscovick, D. S.; Rimm, E. B. (2005): Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. In: *Circulation* 111 (2), S. 157–164.
- Mozaffarian, D.; Lemaitre, R. N.; Kuller, L. H.; Burke, G. L.; Tracy, R. P.; Siscovick, D. S. (2003): Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. In: *Circulation* 107 (10), S. 1372–1377.
- Mozaffarian, D.; Psaty, B. M.; Rimm, E. B.; Lemaitre, R. N.; Burke, G. L.; Lyles, M. F. et al. (2004): Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. In: *Circulation* 110 (4), S. 368–373.
- Mozaffarian, D.; Rimm, E. B. (2006): Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. In: *JAMA* 296 (15), S. 1885–1899.
- Mu, H. (2008): Bioavailability of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids from foods. In: *AgroFOOD industry hi-tech* (19), S. 24–26.
- Mu, H.; Hoy, C. E. (2004): The digestion of dietary triacylglycerols. In: *Prog Lipid Res* 43 (2), S. 105–133.
- Mu, H.; Porsgaard, T. (2005): The metabolism of structured triacylglycerols. In: *Prog Lipid Res* 44 (6), S. 430–448.
- Mun, S.; Decker, E.A; McClements, D. J. (2007): Influence of emulsifier type on in vitro digestibility of lipid droplets by pancreatic lipase. In: *Food Research International* (40:6), S. 770–781.
- Murphy, K. J.; Meyer, B. J.; Mori, T. A.; Burke, V.; Mansour, J.; Patch, C. S. et al. (2007): Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular risk factors. In: *Br J Nutr* 97 (4), S. 749–757.
- Musa-Veloso, K.; Binns, M. A.; Kocenas, A. C.; Poon, T.; Elliot, J. A.; Rice, H. et al. (2010): Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides. In: *Nutr Rev* 68 (3), S. 155–167.
- Nakamura, M. T.; Nara, T. Y. (2004): Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. In: *Annu Rev Nutr* 24, S. 345–376.
- Nelson, G. J.; Ackman, R. G. (1988): Absorption and transport of fat in mammals with emphasis on n-3 polyunsaturated fatty acids. In: *Lipids* 23 (11), S. 1005–1014.
- Nestel, P. J.; Connor, W. E.; Reardon, M. F.; Connor, S.; Wong, S.; Boston, R. (1984): Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. In: *J Clin Invest* 74 (1), S. 82–89.
- Nestel, P.; Shige, H.; Pomeroy, S.; Cehun, M.; Abbey, M.; Raederstorff, D. (2002): The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. In: *Am J Clin Nutr* 76 (2), S. 326–330.
- Neubronner, J.; Schuchardt, J. P.; Kressel, G.; Merkel, M.; von, SchackyC; Hahn, A. (2011): Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. In: *Eur J Clin Nutr* 65 (2), S. 247–254.
- Niot, I.; Poirier, H.; Tran, T. T.; Besnard, P. (2009): Intestinal absorption of long-chain fatty acids: evidence and uncertainties. In: *Prog Lipid Res* 48 (2), S. 101–115.
- Nordestgaard, B. G.; Benn, M.; Schnohr, P.; Tybjaerg-Hansen, A. (2007): Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. In: *JAMA* 298 (3), S. 299–308.
- Nordoy, A.; Barstad, L.; Connor, W. E.; Hatcher, L. (1991): Absorption of the n-3 eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as ethyl esters and triglycerides by humans. In: *Am J Clin Nutr* 53 (5), S. 1185–1190.

- Nordoy, A.; Bonna, K. H.; Nilsen, H.; Berge, R. K.; Hansen, J. B.; Ingebretsen, O. C. (1998): Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. In: *J Intern Med* 243 (2), S. 163–170.
- Nordoy, A.; Hansen, J. B.; Brox, J.; Svensson, B. (2001): Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 11 (1), S. 7–16.
- Olympus Life and Material Science Europa GmbH. Triacylglyceride. Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, 2007a.
- Olympus Life and Material Science Europa GmbH. Gesamt Cholesterol. Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, 2007b.
- Olympus Life and Material Science Europa GmbH. LDL-Cholesterol. Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, 2007c.
- Olympus Life and Material Science Europa GmbH. HDL-Cholesterol. Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, 2007d.
- Oomen, C. M.; Feskens, E. J.; Rasanen, L.; Fidanza, F.; Am Nissinen; Menotti, A. et al. (2000): Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. In: *Am J Epidemiol* 151 (10), S. 999–1006.
- Osmundsen, H.; Bremer, J.; Pedersen, J. I. (1991): Metabolic aspects of peroxisomal beta-oxidation. In: *Biochim Biophys Acta* 1085 (2), S. 141–158.
- Pauwels, E. K.; Kostkiewicz, M. (2008): Fatty acid facts, Part III: Cardiovascular disease, or, a fish diet is not fishy. In: *Drug News Perspect* 21 (10), S. 552–561.
- Pearson, T. A.; Blair, S. N.; Daniels, S. R.; Eckel, R. H.; Fair, J. M.; Fortmann, S. P. et al. (2002): AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. In: *Circulation* 106 (3), S. 388–391.
- Pedersen, T. R.; Kjekshus, J.; Berg, K.; Haghfelt, T.; Faergeman, O.; Faergeman, G. et al. (2004): Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. In: *Atheroscler Suppl* 5 (3), S. 81–87.
- Phan, C. T.; Tso, P. (2001): Intestinal lipid absorption and transport. In: *Front Biosci* 6, S. D299–319.
- Phang, M.; Sinclair, A. J.; Lincz, L. F.; Garg, M. L. (2010): Gender-specific inhibition of platelet aggregation following omega-3 fatty acid supplementation. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.
- Plourde, M.; Chouinard-Watkins, R.; Vandal, M.; Zhang, Y.; Lawrence, P.; Brenna, J. T.; Cunnane, S. C. (2011): Plasma incorporation, apparent retroconversion and beta-oxidation of 13C-docosahexaenoic acid in the elderly. In: *Nutr Metab (Lond)* 8, S. 5.
- Plourde, M.; Cunnane, S. C. (2007): Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. In: *Appl Physiol Nutr Metab* 32 (4), S. 619–634.
- Popp-Snijders, C.; Schouten, J. A.; Jong, A. P. de; van der Veen EA (1984): Effect of dietary cod-liver oil on the lipid composition of human erythrocyte membranes. In: *Scand J Clin Lab Invest* 44 (1), S. 39–46.
- Porsgaard, T.; Xu, X.; Gottsche, J.; Mu, H. (2005): Differences in the intramolecular structure of structured oils do not affect pancreatic lipase activity in vitro or the absorption by rats of (n-3) fatty acids. In: *J Nutr* 135 (7), S. 1705–1711.

- Poudyal, H.; Panchal, S. K.; Diwan, V.; Brown, L. (2011): Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. In: *Prog Lipid Res* 50 (4), S. 372–387.
- Pownall, H. J.; Brauchi, D.; Kilinc, C.; Osmundsen, K.; Pao, Q.; Payton-Ross, C. et al. (1999): Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. In: *Atherosclerosis* 143 (2), S. 285–297.
- Raitt, M. H.; Connor, W. E.; Morris, C.; Kron, J.; Halperin, B.; Chugh, S. S. et al. (2005): Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 293 (23), S. 2884–2891.
- Ratnayake, W. M.; Galli, C. (2009): Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. In: *Ann Nutr Metab* 55 (1-3), S. 8–43.
- Rees, Dinka; Miles, ElizabethA; Banerjee, Tapati; Wells, SolenneJ; Roynette, CatherineE; Wahle, KlausWj; Calder, PhilipC (2006): Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. In: *Am J Clin Nutr* 83 (2), S. 331–342.
- Reihner, E.; Rudling, M.; Stahlberg, D.; Berglund, L.; Ewerth, S.; Bjorkhem, I. et al. (1990): Influence of pravastatin, a specific inhibitor of HMG-CoA reductase, on hepatic metabolism of cholesterol. In: *N Engl J Med* 323 (4), S. 224–228.
- Reis, G. J.; Di Silverman; Boucher, T. M.; Sipperly, M. E.; Horowitz, G. L.; Sacks, F. M.; Pasternak, R. C. (1990): Effects of two types of fish oil supplements on serum lipids and plasma phospholipid fatty acids in coronary artery disease. In: *Am J Cardiol* 66 (17), S. 1171–1175.
- Reis, P.; Holmberg, K.; Watzke, H.; Leser, M. E.; Miller, R. (2009): Lipases at interfaces: a review. In: *Adv Colloid Interface Sci* 147-148, S. 237–250.
- Rizzo, M.; Berneis, K.; Zeljkovic, A.; Vekic, J. (2009): Should we routinely measure low-density and high-density lipoprotein subclasses? In: *Clin Lab* 55 (11-12), S. 421–429.
- Russo, G. L. (2009): Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. In: *Biochem Pharmacol* 77 (6), S. 937–946.
- Saghir, M.; Werner, J.; Laposata, M. (1997): Rapid in vivo hydrolysis of fatty acid ethyl esters, toxic nonoxidative ethanol metabolites. In: *Am J Physiol* 273 (1 Pt 1), S. G184-90.
- Sampath, H.; Ntambi, J. M. (2004): Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. In: *Nutr Rev* 62 (9), S. 333–339.
- Sanders, T. A.; Roshanai, F. (1983): The influence of different types of omega 3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. In: *Clin Sci (Lond)* 64 (1), S. 91–99.
- Sarwar, N.; Sandhu, M. S.; Ricketts, S. L.; Butterworth, A. S.; Di Angelantonio, E.; Boekholdt, S. M. et al. (2010): Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. In: *Lancet* 375 (9726), S. 1634–1639.
- Schacky, C. von (2010): Omega-3 fatty acids vs. cardiac disease--the contribution of the omega-3 index. In: *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 56 (1), S. 93–101.
- Schacky, C. von; Weber, P. C. (1985): Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans. In: *J Clin Invest* 76 (6), S. 2446–2450.
- Schoonjans, K.; Staels, B.; Auwerx, J. (1996): Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. In: *J Lipid Res* 37 (5), S. 907–925.
- Schuchardt, J. P.; Neubronner, J.; Kressel, G.; Merkel, M.; von Schacky C.; Hahn, A. (2011b): Moderate doses of EPA and DHA from re-esterified triacylglycerols but not from ethyl-esters lower



- fasting serum triacylglycerols in statin-treated dyslipidemic subjects: Results from a six month randomized controlled trial. In: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 85 (6), S. 381–386.
- Schuchardt, J. P.; Schneider, I.; Meyer, H.; Neubronner, J.; von Schacky, C.; Hahn, A. (2011a): Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations--a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. In: *Lipids Health Dis* 10, S. 145.
- Schwandt, P.; Richter, W. O.; Parhofer, K. G. (2001): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien - Prävention der Atherosklerose. 2., völlig neu bearb. & erw. Stuttgart: Schattauer. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/46380378>.
- Schwarz, JA.; Kerchlingo, A; Völler, RH. (2005): Leitfaden klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Good clinical practice, Planung, Organisation, Durchführung und Dokumentation. 3., aktualisierte und erw. Aulendorf: ECV, Editio Cantor Verlag. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/59617279>.
- Serhan, C. N.; Clish, C. B.; Brannon, J.; Colgan, S. P.; Gronert, K.; Chiang, N. (2000a): Anti-microinflammatory lipid signals generated from dietary N-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: a novel mechanism for NSAID and N-3 PUFA therapeutic actions. In: *J Physiol Pharmacol* 51 (4 Pt 1), S. 643–654.
- Serhan, C. N.; Clish, C. B.; Brannon, J.; Colgan, S. P.; Chiang, N.; Gronert, K. (2000b): Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. In: *J Exp Med* 192 (8), S. 1197–1204.
- Shearer, G. C.; Savinova, O. V.; Harris, W. S. (2011): Fish oil - How does it reduce plasma triglycerides? In: *Biochim Biophys Acta*.
- Shekelle, R. B.; Shryock, A. M.; Paul, O.; Lepper, M.; Stamler, J.; Liu, S.; Raynor, WJJr (1981): Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric study. In: *N Engl J Med* 304 (2), S. 65–70.
- Sirtori, C. R.; Crepaldi, G.; Manzato, E.; Mancini, M.; Rivellesse, A.; Paoletti, R. et al. (1998): One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations. In: *Atherosclerosis* 137 (2), S. 419–427.
- Siscovick, D. S.; Raghunathan, T. E.; King, I.; Weinmann, S.; Wicklund, K. G.; Albright, J. et al. (1995): Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. In: *JAMA* 274 (17), S. 1363–1367.
- Sonesson, A. W.; Elofsson, U. M.; Brismar, H.; Callisen, T. H. (2006): Adsorption and mobility of a lipase at a hydrophobic surface in the presence of surfactants. In: *Langmuir* 22 (13), S. 5810–5817.
- Sparrow, J. T.; Am Gotto, JR (1980): Phospholipid binding studies with synthetic apolipoprotein fragments. In: *Ann N Y Acad Sci* 348, S. 187–211.
- Sprecher, H. (2000a): Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. In: *Biochim Biophys Acta* 1486 (2-3), S. 219–231.
- Sprecher, D. L. (2000b): Raising high-density lipoprotein cholesterol with niacin and fibrates: a comparative review. In: *Am J Cardiol* 86 (12A), S. 46L-50L.
- Stalenhoef, A. F.; Graaf, J. de; Wittekoek, M. E.; Bredie, S. J.; Demacker, P. N.; Kastelein, J. J. (2000): The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. In: *Atherosclerosis* 153 (1), S. 129–138.

- Steinberg, D. (2005): Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. In: *J Lipid Res* 46 (2), S. 179–190.
- Tenenbaum, A.; Fisman, E. Z.; Motro, M.; Adler, Y. (2008): Optimal management of combined dyslipidemia: what have we behind statins monotherapy? In: *Adv Cardiol* 45, S. 127–153.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report (2002). In: *Circulation* 106 (25), S. 3143–3421.
- Trebble, T. M.; Wootton, S. A.; Miles, E. A.; Mullee, M.; Arden, N. K.; Ballinger, A. B. et al. (2003): Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation. In: *Am J Clin Nutr* 78 (3), S. 376–382.
- Tremoli, E.; Maderna, P.; Marangoni, F.; Colli, S.; Eligini, S.; Catalano, I. et al. (1995): Prolonged inhibition of platelet aggregation after n-3 fatty acid ethyl ester ingestion by healthy volunteers. In: *Am J Clin Nutr* 61 (3), S. 607–613.
- Tynan, M. B.; Nicholls, D. P.; Maguire, S. M.; Steele, I. C.; McMaster, C.; Moore, R. et al. (1995): Erythrocyte membrane fatty acid composition as a marker of dietary compliance in hyperlipidaemic subjects. In: *Atherosclerosis* 117 (2), S. 245–252.
- Ulven, SM; Kirkhus, B; Lamglait, A; Basu, S; Elind, E; Haider, T et al. (2011): Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. In: *Lipids* 46 (1), S. 37–46.
- Vaisman, N.; Zaruk, Y.; Shirazi, I.; Kaysar, N.; Barak, V. (2005): The effect of fish oil supplementation on cytokine production in children. In: *Eur Cytokine Netw* 16 (3), S. 194–198.
- Valenzuela, A.; Valenzuela, V.; Sanhueza, J.; Nieto, S. (2005): Effect of supplementation with docosahexaenoic acid ethyl ester and sn-2 docosahexaenyl monoacylglyceride on plasma and erythrocyte fatty acids in rats. In: *Ann Nutr Metab* 49 (1), S. 49–53.
- van der Velde A. E. (2010): Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. In: *World J Gastroenterol* 16 (47), S. 5908–5915.
- Vandal, M; Freemantle, E; Tremblay-Mercier, J; Plourde, M; Fortier, M; Bruneau, J et al. (2008): Plasma omega-3 fatty acid response to a fish oil supplement in the healthy elderly. In: *Lipids* 43 (11), S. 1085–1089.
- Vidgren, H. M.; Agren, J. J.; Schwab, U.; Rissanen, T.; Hanninen, O.; Uusitupa, M. I. (1997): Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. In: *Lipids* 32 (7), S. 697–705.
- Visioli, F.; Rise, P.; Barassi, M. C.; Marangoni, F.; Galli, C. (2003): Dietary intake of fish vs. formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. In: *Lipids* 38 (4), S. 415–418.
- Voss, A.; Reinhart, M.; Sankarappa, S.; Sprecher, H. (1991): The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. In: *J Biol Chem* 266 (30), S. 19995–20000.
- Wakil, A.; Mir, M.; Mellor, D. D.; Mellor, S. F.; Atkin, S. L. (2010): The bioavailability of eicosapentaenoic acid from reconstituted triglyceride fish oil is higher than that obtained from the triglyceride and monoglyceride forms. In: *Asia Pac J Clin Nutr* 19 (4), S. 499–505.
- Wang, S.; Wu, D.; Matthan, N. R.; Lamon-Fava, S.; Lecker, J. L.; Lichtenstein, A. H. (2009): Reduction in dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid plus docosahexaenoic acid ratio minimizes atherosclerotic lesion formation and inflammatory response in the LDL receptor null mouse. In: *Atherosclerosis* 204 (1), S. 147–155.

- Watts, G. F.; Burnett, JR (2004): HDL revisited: new opportunities for managing dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. In: *Clin Biochem Rev* 25 (1), S. 7–18.
- Watts, G. F.; Karpe, F. (2011): Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. In: *Heart* 97 (5), S. 350–356.
- Welch, A. A.; Shakya-Shrestha, S.; Lentjes, M. A. H.; Wareham, N. J.; Khaw, K. T. (2010): Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the product-precursor ratio of alpha-linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC-Norfolk cohort. In: *Am J Clin Nutr* 92 (5), S. 1040–1051.
- WHO (2003) Diet, Nutrition and the Prevention of chronic Diseases. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_916.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf) (aufgerufen am 15.10.2011)
- Wilkinson, P.; Leach, C.; Ah-Sing, E. E.; Hussain, N.; Miller, G. J.; Millward, D. J.; Griffin, B. A. (2005): Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. In: *Atherosclerosis* 181 (1), S. 115–124.
- Yang, L. Y.; Kuksis, A. (1991): Apparent convergence (at 2-monoacylglycerol level) of phosphatidic acid and 2-monoacylglycerol pathways of synthesis of chylomicron triacylglycerols. In: *J Lipid Res* 32 (7), S. 1173–1186.
- Yang, L. Y.; Kuksis, A.; Myher, J. J. (1990a): Intestinal absorption of menhaden and rapeseed oils and their fatty acid methyl and ethyl esters in the rat. In: *Biochem Cell Biol* 68 (2), S. 480–491.
- Yang, L. Y.; Kuksis, A.; Myher, J. J. (1990b): Lipolysis of menhaden oil triacylglycerols and the corresponding fatty acid alkyl esters by pancreatic lipase in vitro: a reexamination. In: *J Lipid Res* 31 (1), S. 137–147.
- Yoshida, H.; Kumamaru, J.; Mawatari, M.; Ikeda, I.; Imaizumi, K.; Tsuji, H.; Seto, A. (1996): Lymphatic absorption of seal and fish oils and their effect on lipid metabolism and eicosanoid production in rats. In: *Biosci Biotechnol Biochem* 60 (8), S. 1293–1298.
- Zock, P. L.; Gerritsen, J.; Katan, M. B. (1996): Partial conservation of the sn-2 position of dietary triglycerides in fasting plasma lipids in humans. In: *Eur J Clin Invest* 26 (2), S.

## 8 ANHANG

### 8.1 Im Rahmen der Untersuchung eingesetzte Fragebögen

#### 8.1.1 CRF-Screening

Screening-Nr.: | | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

#### Aufnahmefragebogen (CRF Screening)

zur Interventionsstudie

**„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Hyperlipidämien“**

**Sehr geehrte Interessentin, sehr geehrter Interessent der Studie,**

um zu beurteilen, ob Sie an unserer Studie teilnehmen können, benötigen wir einige Angaben zu Ihrer Person. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nur zu wissenschaftlichen Zwecken. Persönliche Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Versuchen Sie bitte, alle Fragen so genau wie möglich zu beantworten. Sollten Sie Fragen haben, stehen Ihnen die Studienbetreuer gerne telefonisch unter 0511 - 762 2987 oder unter folgender email-Adresse: jan-philipp.schuchardt@lw.uni-hannover.de zur Verfügung.

**Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen mit dem beigefügten frankierten Rückumschlag bis spätestens 18. April 2008 an uns zurück!**

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die in diesem Fragebogen ermittelten Daten im Rahmen dieses Studienvorhabens vom Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie, Leibniz Universität Hannover, für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen. Ihre persönlichen Daten werden dabei in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt. \*

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

\_\_\_\_\_  
 Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift (Patient)

**\* Noch ein Hinweis:**

Diese Seite mit Ihren persönlichen Angaben wird vertraulich behandelt, vom Fragebogen abgetrennt und in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt.

Screening-Nr.: | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

**Persönliche Daten**

Geschlecht:  männlich  weiblich

Wie alt sind Sie? ..... Jahre

**Gesundheitszustand**

**1. Leiden Sie an einer der im Folgenden aufgeführten Krankheiten bzw. sind Sie deswegen derzeit in ärztlicher Behandlung?**

- nein
  - ja, und zwar
    - Diabetes mellitus („Zuckerkrankheit“)
      - Typ 1
      - Typ 2
    - Bluthochdruck (Werte > 140 / 90 mmHg)
    - Herzrhythmusstörungen
    - Herzfehler (angeboren oder erworben)
    - Kardiovaskuläre Erkrankungen
      - koronare Herzerkrankung (Erkrankung der Herzkranzgefäße, z.B. Herzinfarkt, Angina pectoris)
      - cerebrale Durchblutungsstörungen (z.B. Schlaganfall)
      - periphere Verschlusskrankheiten (z.B. pAVK)
    - eingeschränkte Herzleistung (Herzinsuffizienz)
    - Blutgerinnungsstörungen (z.B. Bluterkrankheit)
    - Gicht
    - Rheumatische Erkrankungen (z.B. Arthrose, chron. Polyarthritits)
    - Thrombose (Venen Thrombose)
    - Osteoporose
    - Schilddrüsenerkrankungen
    - Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
    - sonstige Erkrankungen: .....
- .....
- .....
- .....
- .....
- .....
- .....
- .....

Screening-Nr.: | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

**Fettstoffwechselstörungen (Hyperlipidämien) gelten als ein zentraler Risikofaktor bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Krankheiten.**

**2. Hat Ihr Arzt bei Ihnen erhöhte Blutfettwerte festgestellt? Bitte geben Sie – sofern vorhanden – den aktuellen Wert an.**

- nein
- ja, und zwar Wert:
- erhöhtes Gesamtcholesterin .....
- erhöhtes LDL-Cholesterin („böses Cholesterin“) .....
- erhöhte Triglyceride .....
- ich weiß nicht, welche Fraktion erhöht ist
- ich weiß nicht

**3. Hat Ihr Arzt bei Ihnen einen erniedrigten HDL-Cholesterinwert („gutes Cholesterin“) festgestellt? Bitte geben Sie – sofern vorhanden – den aktuellen Wert an.**

- nein Wert:
- ja, und zwar .....

**4. Nehmen Sie cholesterinsenkende Medikamente?**

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

(bitte Arzneimittelname und Dosierung angeben)

**5. Sind in Ihrer Familie (direkte „Blutsverwandte“) schon einmal Fettstoffwechselstörungen vorgekommen?**

- weiß ich nicht
- nein
- ja, und zwar .....

**Welches Verwandtschaftsmitglied (Vater, Bruder, Tante...)?**

.....

**Wie alt war die betroffene Person zu diesem Zeitpunkt?**

.....

Screening-Nr.: | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

**6. Hatten Sie bereits einen Herzinfarkt und / oder Schlaganfall?**

- nein
- ja, und zwar
- Herzinfarkt
- Schlaganfall

**7. Wurde eine der folgenden Untersuchungen oder Eingriffe am Herzen bei Ihnen durchgeführt?**

- Herzkatheter-Untersuchung
- Ballondilatation (Aufdehnung verengter Gefäße)
- STENT-Einsatz (Gefäßstütze)
- Herz-Bypass-Operation
- Herzschrittmacher

**8. Leiden Sie unter Durchblutungsstörungen in den Beinen, die mit**

- *belastungsabhängigen Schmerzen (z.B. beim Gehen) und/ oder*
- *Schmerzen im Ruhezustand und/ oder,*
- *dunklen bis schwärzlichen Verfärbungen an den Zehen und/ oder*
- *nicht-heilenden, offenen Wunden an Beinen und Zehen*

**verbunden sind?**

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

• **Sind Sie diesbezüglich in ärztlicher Behandlung?**

- nein
- ja

**9. Sind Sie innerhalb der letzten 5 Jahre an Krebs erkrankt oder waren Sie aufgrund eines Tumors in ärztlicher Behandlung?**

- nein
- ja

**10. Leiden Sie an einer Krankheit, die den Verdauungstrakt betrifft (z.B. Magenschleimhautentzündung, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie)?**

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





Screening-Nr.: | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

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

- nein  
 ja

**15. Bestehen unerwünschte Nebenwirkungen durch Ihre derzeitige Arzneimitteltherapie?**

- nein  
 ja, und zwar
- Geben Sie bitte Ihre Beschwerden an  
.....  
.....
- welche Maßnahmen haben Sie ergriffen  
.....  
.....
- Haben Sie diesbezüglich einen Arzt aufgesucht? Was wurde Ihnen geraten?  
.....  
.....

**Fragen zur Ernährung**

**16. Wie ernähren Sie sich üblicherweise?**

- Mischkost (inkl. Fleisch)  
 lakto-ovo-vegetarisch + Fisch (inkl. Milch, Eier; ohne Fleisch, Wurst, Geflügel)  
 lakto-ovo-vegetarisch (inkl. Milch, Eier; ohne Fleisch, Wurst, Geflügel, Fisch)  
 vegan (rein pflanzliche Kost)  
 Sonstiges: .....  
.....

• **Seit wann ernähren Sie sich so?**

- schon immer  
 seit ..... Jahr(en)

Screening-Nr.: | | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

**17. Wie oft verzehren Sie pro Woche Fisch?**

- nie
- selten (1x pro Woche)
- manchmal (2 – 3x pro Woche)
- häufig (4 – 5x pro Woche)
- täglich (6 – 7x pro Woche)

**18. Wie häufig verzehren Sie Obst und Gemüse (1 Portion entspricht einer Handvoll Obst und Gemüse bzw. einem Glas Obst- oder Gemüsesaft)?**

- mehr als 5 Portionen pro Tag
- 3-5 Portionen pro Tag
- 1-2 Portionen pro Tag
- weniger als 1 Portion pro Tag

**19. Halten Sie krankheitsbedingt eine besondere Kostform ein?**

- nein
- ja, und zwar
  - Diät zur Gewichtsreduktion
  - fett-/ cholesterinreduzierte Kost (bei erhöhten Blutfettwerten)
  - natriumarme Kost (bei Bluthochdruck)
  - Diabetesdiät
  - Sonstiges: .....

• **Wurde die Diät vom Arzt verordnet?**

- ja
- nein

• **Seit wann halten Sie diese Diät?**

- seit ..... Jahren

• **Hat sich dadurch in den letzten 3 Monaten Ihr Gewicht um mehr als 5 % geändert?**

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

Screening-Nr.: | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

**20. Nehmen Sie derzeit regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel ein? Dies beinhaltet auch Fischöl- bzw. Omega-3-Fettsäure-, Lebertran-, sowie Vitamin- oder Mineralstoffpräparate in Form von Brausetabletten, Kautabletten oder Dragees.**

- nein ⇒ weiter mit Frage 22.
- gelegentlich
- wöchentlich
- täglich

**21. Bitte nennen Sie den genauen Namen der Präparate, den Hersteller wie auch die jeweilige Dosierung!**

Name des Präparates	Hersteller	Dosierung
<i>z.B. Magnesium Plus</i>	<i>Firma X, Y</i>	<i>3 x täglich 1 Tablette</i>

**22. Verwenden Sie mit Omega-3-Fettsäuren oder Phytosterolen angereicherte Lebensmittel wie z.B. Margarine, Joghurt (z.B. becel proactiv®, Benecol®)?**

- nein
- gelegentlich
- wöchentlich
- täglich

**Diese Fragen richten sich nur an Frauen**

**23. Sind Sie derzeit schwanger?**

- nein
- ja

**24. Befinden Sie sich derzeit in der Stillzeit?**

- nein
- ja

Screening-Nr.: | | | | | (wird vom Prüfer eingetragen)

**25. Nehmen Sie orale Kontrazeptiva („die Pille“) ein?**

- nein  
 ja

**26. Verwenden Sie Hormonersatzpräparate, z.B. gegen Wechseljahrsbeschwerden?**

- nein  
 ja, und zwar.....

**Fragen zur Studie**

Die Interventionsdauer beträgt 6 Monate, wobei die Studie Ende Mai 2008 beginnen und bis Ende November 2008 dauern soll.

**27. Sind Sie bereit, während dieses Zeitraumes zweimal täglich zwei (2 x 2) Nährstoff-supplement- (Fischöl)-Kapseln bzw. 2 x 2 Placebos\* einzunehmen?**

- nein  
 ja

\* die Zuteilung des Nährstoffsupplementes bzw. des Placebos erfolgt zufällig.

**28. Sind Sie bereit, spätestens 4 Wochen vor Studienbeginn omega-3-fettsäure-, fischöl-, lebertran- sowie phytosterolhaltige Nahrungsergänzungsmittel abzusetzen und bis Ende der Studie darauf zu verzichten?**

- nein  
 ja

**29. Sind Sie bereit, während der Studiendauer zu Beginn, nach 3 und nach 6 Monaten je eine Blutabnahme und ärztliche Untersuchung im Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie an der Leibniz Universität Hannover durchführen zu lassen?**

- nein  
 ja

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Bitte schicken Sie diesen Fragebogen in dem frankierten Rückumschlag an das Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie der Universität Hannover. Die Studienbetreuer werden sich schnellst möglich bei Ihnen melden. Sie erfahren dann, ob Sie an der Studie teilnehmen können oder nicht.

8.1.2 CRF-t<sub>0</sub>**Probandendokumentation - Basisuntersuchung (CRF t<sub>0</sub>)**

zur Studie

**„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Hyperlipidämien“**

**Untersuchungsbogen - Proband**Datum der Untersuchung (t<sub>0</sub>): |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Die in diesem Fragebogen erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und pseudonymisiert protokolliert und bearbeitet.

**Persönliche Daten**

Geburtsdatum: .....

Geschlecht:  männlich  weiblich**Anthropometrische Daten und Vitalparameter**

Größe: ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

Gewicht: ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

BMI: ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

Taillenumfang ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

Blutdruck / Puls: 1)...../.....;..... (wird vom Prüfer eingetragen)

2)...../.....;..... (wird vom Prüfer eingetragen)

3)...../.....;..... (wird vom Prüfer eingetragen)

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

nein, ..... weil

ja

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

..... Uhr

**3. Im Screening-Fragebogen haben Sie angegeben, welche Medikamente Sie derzeit zur Behandlung Ihrer Hyperlipidämie sowie weiterer Erkrankungen einnehmen. Entsprechen die von Ihnen gemachten Angaben Ihrer aktuellen Medikamenteneinnahme zum heutigen Untersuchungstag?**

- ja, die Angaben entsprechen meiner derzeitigen Medikamenteneinnahme
- nein, ich habe folgende, im Fragebogen angegebene Medikamente inzwischen wieder abgesetzt

Name des Medikaments / der  
Medikamente:.....

- nein, ich nehme inzwischen zusätzliche zu den von mir im Fragebogen angegebenen Medikamente ein

Name des Medikaments / der Medikamente / Dosierung / seit wann:.....

- ich weiß nicht

**• Leiden Sie an Nebenwirkungen durch Ihre derzeitige Arzneimitteltherapie?**

- nein
- ja, und zwar (geben Sie bitte die Beschwerden und die getroffenen Maßnahmen an)

**4. Falls Sie Raucher sind: Haben Sie heute Morgen bereits geraucht?**

- nein
- ja Wie viele?.....

**5. Haben Sie seit Ende Juli 2008 regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamin-, Mineralstoff-, Fischölpräparate) bzw. mit Omega-3-Fettsäuren oder Phytosterolen angereicherte Lebensmittel (z.B. Becel pro.aktiv) eingenommen?**

- nein
- ja

**• Welche Präparate / Getränke haben Sie zu sich genommen?**

Präparat(e):

.....

.....

• **Häufigkeit:**

- täglich
- 2- bis 3-mal wöchentlich
- 1-mal wöchentlich
- weniger als 1-mal pro Monat oder seltener

**Aktueller Gesundheitszustand**

**6. Fühlen Sie sich heute gesund?**

- nein, weil

.....

- ja
- ich weiß nicht

**7. Leiden Sie derzeit an Durchfall?**

- nein
- ja

**8. Hatten Sie innerhalb der letzten 14 Tage Halsschmerzen, Schnupfen oder eine Erkältung oder leiden Sie derzeit darunter?**

- nein
- ja, und zwar

.....

**9. Welche anderen Beschwerden (z.B. Gelenkschmerzen, Zahnschmerzen) oder Erkrankungen (z.B. Allergien, Asthma, Bronchitis) haben Sie zurzeit? Seit wann bestehen diese? Nehmen Sie deshalb Medikamente ein?**

Beschwerden, Krankheiten	seit	Behandlung

## Ernährungsverhalten

### 10. Haben Sie in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie eine Diät begonnen oder durchgeführt?

- nein
- ja
- Diät zur Gewichtsreduktion
- fett-/ cholesterinreduzierende Kost
- natriumarme Kost (bei Bluthochdruck)
- Diabetesdiät
- Sonstige

Diät:

.....

#### • Wurde die Diät vom Arzt verordnet?

- ja
- nein

#### • Wann haben Sie mit der Diät begonnen?

im .....

Monat / Jahr

#### • Halten Sie die Diät auch weiterhin ein?

- ja
- nein, die Diät wurde im .....beendet
- Monat / Jahr

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

- nein
- ja

#### • ich habe folgende Lebensmittel verstärkt verzehrt: .....

.....

#### • Sonstige Änderungen: .....

.....

#### • Veränderung seit .....

Monat / Jahr



**12. Haben Sie Ihren Fischkonsum in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie verändert?**

- nein
- ja, mein Fischkonsum hat abgenommen
- ja, mein Fischkonsum hat zugenommen, folgende Fischarten habe ich verstärkt  
verzehrt:

.....

.....

### Fragen zum Lebensstil

**13. Wie oft treiben Sie Sport?**

- gar nicht
- weniger als 1 Std. pro Woche
- 1 bis < 3 Std. pro Woche
- 3 bis < 5 Std. pro Woche
- 5 oder mehr Std. pro Woche
- Wenn Sie Sport betreiben, welcher Sportart gehen Sie nach?.....

.....

**14. Haben Sie Ihr Sportverhalten in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie verändert?**

- nein
- ja, und zwar
- ich treibe weniger Sport
- ich treibe jetzt mehr Sport

**15. Rauchen Sie (Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife)?**

- nein, ich habe noch nie geraucht
- nein, ich habe mit dem Rauchen aufgehört und zwar seit ..... Jahr(en)
- ja, und zwar
- gelegentlich
- 1 bis weniger als 10 Stück täglich
- 10 bis weniger als 20 Stück täglich

- mehr als 20 Stück pro Tag

**16. Sind Sie regelmäßig dem Passivrauchen ausgesetzt (z.B. durch den/die Ehe-/Lebenspartner/in, am Arbeitsplatz)?**

- nein  
 ja

**17. Wie oft trinken Sie mehr als ein Glas Alkohol wie Bier, Wein, Likör und/ oder andere hochprozentige Spirituosen?**

- nie  
 höchstens 1 mal pro Monat  
 2 – 4 mal pro Monat  
 1 – 2 mal pro Woche  
 3 bis mehrmals pro Woche

**Ihr nächster Termin****Ihre nächste Untersuchung findet in 3 Monaten statt:**

Falls Sie berufstätig oder an andere Termine gebunden sind, teilen Sie uns bitte für die Terminvergabe der jeweiligen Untersuchungstage mit, an welchen Tagen und zu welchen Uhrzeiten Sie vormittags (6<sup>00</sup>-11<sup>00</sup>) zur Verfügung stehen können.

Montag  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

Dienstag  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

Mittwoch  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

Donnerstag  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

8.1.3 CRF-t<sub>3</sub>**Probandendokumentation - Basisuntersuchung (CRF t<sub>0</sub>)**

zur Studie

**„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Hyperlipidämien“**

**Untersuchungsbogen - Proband**Datum der Untersuchung (t<sub>0</sub>): |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Die in diesem Fragebogen erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und pseudonymisiert protokolliert und bearbeitet.

**Persönliche Daten**

Geburtsdatum: .....

Geschlecht:  männlich  weiblich**Anthropometrische Daten und Vitalparameter**

Größe: ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

Gewicht: ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

BMI: ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

Taillenumfang ..... (wird vom Prüfer eingetragen)

Blutdruck / Puls: 1)...../.....;..... (wird vom Prüfer eingetragen)

2)...../.....;..... (wird vom Prüfer eingetragen)

3)...../.....;..... (wird vom Prüfer eingetragen)

**Studienbedingungen****1. Sind Sie nüchtern (mindestens acht Stunden Nahrungskarenz)?** nein, weil ..... ja**2. Zu welcher Uhrzeit haben Sie zuletzt etwas gegessen?**

..... Uhr

**3. Im Screening-Fragebogen haben Sie angegeben, welche Medikamente Sie derzeit zur Behandlung Ihrer Hyperlipidämie sowie weiterer Erkrankungen einnehmen. Entsprechen die von Ihnen gemachten Angaben Ihrer aktuellen Medikamenteneinnahme zum heutigen Untersuchungstag?**

- ja, die Angaben entsprechen meiner derzeitigen Medikamenteneinnahme
- nein, ich habe folgende, im Fragebogen angegebene Medikamente inzwischen wieder abgesetzt

Name des Medikaments / der Medikamente:.....

.....

- nein, ich nehme inzwischen zusätzliche zu den von mir im Fragebogen angegebenen Medikamente ein

Name des Medikaments / der Medikamente / Dosierung / seit wann:.....

.....

- ich weiß nicht

**• Leiden Sie an Nebenwirkungen durch Ihre derzeitige Arzneimitteltherapie?**

- nein
- ja, und zwar (geben Sie bitte die Beschwerden und die getroffenen Maßnahmen an)

.....

.....

**4. Falls Sie Raucher sind: Haben Sie heute Morgen bereits geraucht?**

- nein
- ja    Wie viele?.....

**5. Haben Sie seit Ende Juli 2008 regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamin-, Mineralstoff-, Fischölpräparate) bzw. mit Omega-3-Fettsäuren oder Phytosterolen angereicherte Lebensmittel (z.B. Becel pro.aktiv) eingenommen?**

- nein
- ja

**• Welche Präparate / Getränke haben Sie zu sich genommen?**

Präparat(e): .....

.....

• **Häufigkeit:**

- täglich
- 2- bis 3-mal wöchentlich
- 1-mal wöchentlich
- weniger als 1-mal pro Monat oder seltener

**Aktueller Gesundheitszustand**

**6. Fühlen Sie sich heute gesund?**

- nein, weil  
.....
- ja
- ich weiß nicht

**7. Leiden Sie derzeit an Durchfall?**

- nein
- ja

**8. Hatten Sie innerhalb der letzten 14 Tage Halsschmerzen, Schnupfen oder eine Erkältung oder leiden Sie derzeit darunter?**

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

**9. Welche anderen Beschwerden (z.B. Gelenkschmerzen, Zahnschmerzen) oder Erkrankungen (z.B. Allergien, Asthma, Bronchitis) haben Sie zurzeit? Seit wann bestehen diese? Nehmen Sie deshalb Medikamente ein?**

Beschwerden, Krankheiten	seit	Behandlung

## Ernährungsverhalten

### 10. Haben Sie in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie eine Diät begonnen oder durchgeführt?

- nein
- ja
  - Diät zur Gewichtsreduktion
  - fett-/ cholesterinreduzierende Kost
  - natriumarme Kost (bei Bluthochdruck)
  - Diabetesdiät
  - Sonstige Diät: .....

- **Wurde die Diät vom Arzt verordnet?**

- ja
- nein

- **Wann haben Sie mit der Diät begonnen?**

im .....  
Monat / Jahr

- **Halten Sie die Diät auch weiterhin ein?**

- ja
- nein, die Diät wurde im .....beendet  
Monat / Jahr

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

- nein
- ja
  - **ich habe folgende Lebensmittel verstärkt verzehrt:** .....
  - .....
  - **Sonstige** **Änderungen:**  
.....
  - .....
  - **Veränderung seit** .....
  - Monat / Jahr

**12. Haben Sie Ihren Fischkonsum in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie verändert?**

- nein
- ja, mein Fischkonsum hat abgenommen
- ja, mein Fischkonsum hat zugenommen, folgende Fischarten habe ich verstärkt verzehrt: .....
- .....

**Fragen zum Lebensstil****13. Wie oft treiben Sie Sport?**

- gar nicht
- weniger als 1 Std. pro Woche
- 1 bis < 3 Std. pro Woche
- 3 bis < 5 Std. pro Woche
- 5 oder mehr Std. pro Woche
- Wenn Sie Sport betreiben, welcher Sportart gehen Sie nach?.....
- .....

**14. Haben Sie Ihr Sportverhalten in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie verändert?**

- nein
- ja, und zwar
  - ich treibe weniger Sport
  - ich treibe jetzt mehr Sport

**15. Rauchen Sie (Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife)?**

- nein, ich habe noch nie geraucht
- nein, ich habe mit dem Rauchen aufgehört und zwar seit ..... Jahr(en)
- ja, und zwar
  - gelegentlich
  - 1 bis weniger als 10 Stück täglich
  - 10 bis weniger als 20 Stück täglich
  - mehr als 20 Stück pro Tag



---

**16. Sind Sie regelmäßig dem Passivrauchen ausgesetzt (z.B. durch den/die Ehe-/Lebenspartner/in, am Arbeitsplatz)?**

- nein
- ja

**17. Wie oft trinken Sie mehr als ein Glas Alkohol wie Bier, Wein, Likör und/ oder andere hochprozentige Spirituosen?**

- nie
- höchstens 1 mal pro Monat
- 2 – 4 mal pro Monat
- 1 – 2 mal pro Woche
- 3 bis mehrmals pro Woche

**Ihr nächster Termin****Ihre nächste Untersuchung findet in 3 Monaten statt:**

Falls Sie berufstätig oder an andere Termine gebunden sind, teilen Sie uns bitte für die Terminvergabe der jeweiligen Untersuchungstage mit, an welchen Tagen und zu welchen Uhrzeiten Sie vormittags (6<sup>00</sup>-11<sup>00</sup>) zur Verfügung stehen können.

Montag  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

Dienstag  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

Mittwoch  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

Donnerstag  nein  
 ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Uhr

8.1.4 CRF-t<sub>6</sub>

## Probandendokumentation

### 3. Untersuchung nach 6 Monaten (CRF t<sub>6</sub>)

zur Studie

**„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Hyperlipidämien“**

#### Untersuchungsbogen - Proband

Datum der Untersuchung (t<sub>6</sub>): |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Die in diesem Fragebogen erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und pseudonymisiert protokolliert und bearbeitet.

#### Anthropometrische Daten und Vitalparameter

Größe: ..... (wird vom Prüfer eingetragen)  
 Gewicht: .....(wird vom Prüfer eingetragen)  
 BMI: .....(wird vom Prüfer eingetragen)  
 Taillenumfang .....(wird vom Prüfer eingetragen)  
 Blutdruck / Puls: 1)...../.....;.....(wird vom Prüfer eingetragen)  
 2)...../.....;.....(wird vom Prüfer eingetragen)  
 3)...../.....;.....(wird vom Prüfer eingetragen)

#### Studienbedingungen

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

- nein, weil .....
- ja

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

..... Uhr

**3. Bei Ihrem letzten Besuch haben Sie angegeben, welche Medikamente Sie derzeit zur Behandlung Ihrer Hyperlipidämie sowie weiterer Erkrankungen einnehmen. Entsprechen die von Ihnen gemachten Angaben Ihrer aktuellen Medikamenteneinnahme zum heutigen Untersuchungstag?**

- ja, die Angaben entsprechen meiner derzeitigen Medikamenteneinnahme
- nein, ich habe folgende, im Fragebogen angegebene Medikamente inzwischen wieder abgesetzt

Name des Medikaments / der Medikamente:

.....  
.....

- nein, ich nehme inzwischen zusätzliche zu den von mir im Fragebogen angegebenen Medikamente ein

Name des Medikaments / der Medikamente / Dosierung / seit wann:

.....  
.....

- ich weiß nicht

**4. Falls Sie Raucher sind: Haben Sie heute Morgen bereits geraucht?**

- nein
- ja    Wie viele?.....

**5. Haben Sie seit Ihrem letzten Besuch zusätzlich Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamin-, Mineralstoff-, Fischölpräparate) bzw. mit Omega-3-Fettsäuren oder Phytosterolen angereicherte Lebensmittel eingenommen?**

- nein
- ja

**• Welche Präparate / Getränke haben Sie zu sich genommen?**

Präparat(e): .....

.....

**• Häufigkeit:**

- täglich
- 2- bis 3-mal wöchentlich
- 1-mal wöchentlich
- weniger als 1-mal pro Monat oder seltener

**Aktueller Gesundheitszustand**

6. Fühlen Sie sich heute gesund?

- nein, weil .....
- ja
- ich weiß nicht

7. Leiden Sie derzeit an Durchfall?

- nein
- ja

8. Hatten Sie innerhalb der letzten 14 Tage Halsschmerzen, Schnupfen oder eine Erkältung oder leiden Sie derzeit darunter?

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

9. Welche anderen Beschwerden (z.B. Gelenkschmerzen, Zahnschmerzen) oder Erkrankungen (z.B. Allergien, Asthma, Bronchitis) haben Sie zurzeit? Seit wann bestehen diese? Nehmen Sie deshalb Medikamente ein?

Beschwerden, Krankheiten	seit	Behandlung

## Ernährungsverhalten

### 10. Haben Sie seit dem letzten Besuch eine Diät begonnen oder durchgeführt?

- nein
- ja
  - Diät zur Gewichtsreduktion
  - fett-/ cholesterinreduzierende Kost
  - natriumarme Kost (bei Bluthochdruck)
  - Diabetesdiät
  - Sonstige Diät: .....

#### • Wurde die Diät vom Arzt verordnet?

- ja
- nein

#### • Wann haben Sie mit der Diät begonnen?

im .....  
Monat / Jahr

#### • Halten Sie die Diät auch weiterhin ein?

- ja
- nein, die Diät wurde im .....beendet  
Monat / Jahr

### 11. Haben Sie seit dem letzten Besuch Ihre Ernährung grundsätzlich verändert?

- nein
- ja
  - ich habe folgende Lebensmittel verstärkt verzehrt: .....
  - .....
  - Sonstige  
Änderungen:.....
  - .....
  - Veränderung seit .....
  - Monat / Jahr

**12. Haben Sie seit dem letzten Besuch Ihren Fischkonsum verändert?**

- nein
- ja, mein Fischkonsum hat abgenommen
- ja, mein Fischkonsum hat zugenommen, folgende Fischarten habe ich verstärkt

verzehrt:.....

.....

**Sportverhalten****13. Haben Sie Ihr Sportverhalten in den letzten drei Monaten verändert?**

- nein
- ja, und zwar
- ich treibe weniger Sport
- ich treibe jetzt mehr Sport

**Unerwünschte Ereignisse**

Alle im Rahmen der Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheitssymptome und Unfälle, unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit dem Prüfprodukt werden als unerwünschte Ereignisse angesehen.

**14. Traten seit dem letzten Besuch unerwünschte Ereignisse auf?**

- nein
- ja, und zwar (geben Sie bitte die Beschwerden + getroffenen Maßnahmen an)

.....

.....

**Erkrankungen****15. Sind bei Ihnen seit dem letzten Besuch neue Erkrankungen aufgetreten?**

- nein
- ja, und zwar (geben Sie bitte die Erkrankung + entspr. Therapiemaßnahmen an)

.....

.....

### Einige Fragen zum verabreichten Präparat

**16. Ist es Ihnen gelungen, die Kapseln in der von uns vorgegebenen Dosierung (2 x 2 Kapseln täglich zu den Mahlzeiten) einzunehmen?**

- ja, ich habe die Kapseln nie bzw. nur sehr selten innerhalb der vergangenen 3 Monate vergessen
- ja, ich habe die Kapseln nur selten (1- bis 2-mal pro Monat) vergessen
- nein, ich habe die Kapseln öfter (1- bis 2-mal pro Woche) vergessen
- nein, ich habe die Kapseln sehr oft (mehr als 2-mal pro Woche) vergessen

**17. Hatten Sie grundsätzlich Schwierigkeiten, die Kapseln einzunehmen?**

- nein → weiter mit Frage 18
- ja

• **Worin bestanden die Probleme (mehrere Angaben möglich)?**

- Größe der Kapseln
- Anzahl pro Tag
- unangenehmer Nachgeschmack
- Aufstoßen
- Sonstiges: .....

**18. Sind bei Ihnen seit Beginn der Studie Beschwerden (z.B. unangenehmes Aufstoßen, Übelkeit, Blähungen) aufgetreten, die Sie auf die von uns bereitgestellten Kapseln zurückführen?**

- nein → weiter mit Frage 19
- ja, und zwar .....
- ich weiß nicht

• **Wie häufig traten die unerwünschten Ereignisse auf?**

- nach jeder Einnahme (täglich)
- regelmäßig, aber nicht nach jeder Einnahme (bis zu 3-mal pro Woche)
- gelegentlich (1-mal pro Woche oder seltener)
- Sonstiges: .....



- **Wie lange halten oder hielten die Beschwerden an?**

- kurzzeitig, ca. .... (Minuten oder Stunden)
- 1 oder mehrere Tage, ca. .... (Tag/e)
- 1 oder mehrere Wochen, ca. .... (Woche/n)
- Sonstiges: .....

- **Haben Sie Maßnahmen getroffen, um die Beschwerden einzudämmen?**

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

**19. Haben Sie ganz persönlich den Eindruck, die Kapseln haben Ihnen gut getan?**

- mir haben die Kapseln gut getan
- ich habe keine Veränderungen verspürt
- mir haben die Kapseln nicht gut getan

**20. Wie haben Sie die Kapseln vertragen?**

- gut
- mäßig
- unbefriedigend

**Was uns noch interessieren würde...**

**21. Beabsichtigen Sie in Zukunft regelmäßig Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren einzunehmen?**

- ja
- nein
- vielleicht

**22. Haben Sie sich seit Beginn der Studie intensiver mit dem Thema „Einfluss der Ernährung auf Fettstoffwechselstörungen“ auseinandergesetzt?**

- ja
- nein

**Haben Sie weitere Anmerkungen, Anregungen oder Kritik?  
Bitte teilen Sie uns diese mit!**

---

---

---

---

---

**Wir danken Ihnen  
für Ihre Teilnahme an unserer Studie  
und wünschen Ihnen alles Gute!**

## 8.2 Probandeninformation



Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie

### Information für Studienteilnehmer / innen

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir freuen uns, dass Sie sich für eine Teilnahme an unserer Ernährungsstudie interessieren. Dies ist wichtig, da durch die Bereitschaft von Freiwilligen neue Erkenntnisse über die Wirkung von Nahrungsinhaltsstoffen auf Fettstoffwechselstörungen gewonnen werden können. In der geplanten Studie mit dem Titel:

**„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Hyperlipidämien“**

soll untersucht werden, inwieweit sich der Verzehr von Omega-3-Fettsäuren bei Personen mit Fettstoffwechselstörungen (z. B. erhöhte Triglycerid- oder Cholesterin-Spiegel) auf die Blutfettwerte auswirkt.

Diese Untersuchung wird unter Berücksichtigung aller ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an Studien in der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt. Der Leiter dieser Studie übernimmt die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der Untersuchung.

Die vorliegende Probandeninformation unterrichtet Sie über das Ziel und den Ablauf dieser Untersuchung. Ihr Studienbetreuer beantwortet Ihnen gerne alle Fragen, die Sie zu den nachfolgenden Informationen möglicherweise haben.

#### Wissenschaftlicher Hintergrund zur Durchführung der Studie

Fettstoffwechselstörungen gehören neben Rauchen, Bluthochdruck, Übergewicht und weiteren Faktoren zu den wichtigsten Risikofaktoren für Atherosklerose (Arterienverkalkung), welche wiederum mit der Entstehung von Herz-Kreislauferkrankungen in Verbindung stehen. Bei Fettstoffwechselstörungen handelt es sich um krankhaft erhöhte Blutfettwerte (z. B. erhöhte Triglycerid-Spiegel und/oder Cholesterin-Spiegel). Sie werden deshalb auch als Hyperlipidämien bezeichnet (aus dem Griechischem: *Hyper* für „oberhalb“; *Lipide* für „Fett“). Man unterscheidet Hyperlipidämien in Hypercholesterinämien (pathologisch erhöhte Cholesterinwerte), Hy-

pertriglyceridämie (erhöhte Triglyceridwerte) bzw. eine kombinierte Hyperlipidämie (Erhöhung beider Lipidfraktionen).

Cholesterin ist nicht gleich Cholesterin! Im Blut wird Cholesterin in verschiedenen Fraktionen transportiert. Man unterscheidet LDL-Cholesterin (auch als „böses“ Cholesterin bekannt), welches Cholesterin von der Leber in den restlichen Körper (Peripherie) transportiert, vom HDL-Cholesterin („gutes“ Cholesterin), welches Cholesterin aus der Peripherie zurück zur Leber transportiert, wo es abgebaut und ausgeschieden werden kann. Unter dem Begriff „Gesamtcholesterin“ fasst man die verschiedenen Cholesterinfraktionen im Blut zusammen. Bei Fettstoffwechselstörungen kommt es auf der einen Seite zur Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterins und auf der anderen Seite zur Erniedrigung des HDL-Cholesterins. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verschiedenen Lipide im Blut und zeigt einerseits die „wünschenswerten“ Spiegel und andererseits die Spiegel, die ein Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen darstellen.

**Tabelle 1: Risikobewertung der verschiedenen Lipidfraktionen im Blut**

Blutfettwerte	Wünschenswert	Risikoerhöhung
Gesamtcholesterin	< 200 mg/dl (< 5,2 mmol/l)	≥ 240 mg/dl (≥ 6,2 mmol/l)
LDL-Cholesterin	< 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l)	≥ 160 mg/dl (≥ 4,1 mmol/l)
HDL-Cholesterin (Frauen)	> 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l)	≤ 40 mg/dl (≤ 1,0 mmol/l)
HDL-Cholesterin (Männer)	> 35 mg/dl (> 0,9 mmol/l)	≤ 35 mg/dl (≤ 0,9 mmol/l)
Triglyceride	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)	≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l)

Das therapeutische Ziel einer Behandlung von Hyperlipidämien ist eine Senkung des Gesamtcholesterin- und Triglycerid-Spiegels sowie eine Erhöhung des HDL-Cholesterins mit einem Minimum an Nebeneffekten. Die wesentliche Zielgröße der therapeutischen Interventionen ist jedoch die Senkung des LDL-Cholesterins.

Zu den Erstmaßnahmen in der Behandlung von Hyperlipidämien sollte immer eine Änderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten gehören. Wenn diese nicht zum gewünschten Therapieziel führen, ist eine medikamentöse Behandlung erforderlich. Dabei werden häufig Statine eingesetzt, die die körpereigene Cholesterinsynthese hemmen und so effizient die Cholesterin-Spiegel senken können. Bei vielen Patienten können Statine jedoch nicht sämtliche Fettstoffwechselstörungen ausrei-

chend regulieren. So ist der senkende Effekt von Statinen auf die Triglycerid-Spiegel häufig unbefriedigend. Bei solchen Patienten ist daher eine Kombination von Statinen mit anderen therapeutischen Maßnahmen (Medikamente, nutritive Maßnahmen) zur Behandlung abnormer Lipid-Spiegel sinnvoll. Obwohl Statine im Allgemeinen als gut verträglich gelten, werden dennoch zahlreiche Nebenwirkungen und Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben. Vor diesem Hintergrund gewinnen ergänzende, nebenwirkungsfreie Maßnahmen auf Nährstoffbasis immer mehr an Bedeutung.

Ein modifiziertes Ernährungsverhalten und die gezielte Einnahme einzelner Nährstoffe können dazu beitragen, Fettstoffwechselstörungen positiv zu beeinflussen und damit das Risiko von Herz-Kreislaufkrankungen zu senken. So haben verschiedene Studien gezeigt, dass die Gabe von Omega-3-Fettsäuren zu günstigen Effekten auf die Blutfettwerte führt. Mit der Einnahme dieser Fettsäuren konnte eine Senkung der (schädlichen) Triglycerid- und Gesamtcholesterin-Spiegel sowie eine Erhöhung der (positiven) HDL-Cholesterin-Spiegel erreicht werden. Diese günstigen Effekte einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung wurden ebenfalls bei Patienten festgestellt, die mit Statinen behandelt werden. So hat die gleichzeitige Omega-3-Fettsäure-Supplementierung von Statin-behandelten Patienten eine höhere Effektivität bei der Verbesserung der Blutfettwerte, als eine Statin-Therapie alleine. Insbesondere Triglycerid- und Gesamtcholesterin-Spiegel können effektiver gesenkt und HDL-Cholesterin-Spiegel erhöht werden. Es gibt vermehrt Hinweise, dass Omega-3-Fettsäuren auch einen senkenden Effekt auf das schädliche LDL-Cholesterin und damit die wesentliche Zielgröße bei der Therapie von Hyperlipidämien haben. Diese möglichen Effekte sollen in der geplanten Studie untersucht werden. Neben den Effekten auf Fettstoffwechselstörungen besitzen Omega-3-Fettsäuren auch entzündungs- und gerinnungshemmende Eigenschaften, die sich insbesondere bei bereits bestehenden Herzerkrankungen positiv auswirken.

Omega-3-Fettsäuren gehören zu den lebensnotwendigen Fettsäuren, die mit der Nahrung zugeführt werden müssen, da der Körper sie nicht selbst bilden kann. In der geplanten Studie werden die besonders wertvollen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) eingesetzt, die natürlicherweise nur in fettreichen Kaltwasser-Seefischen wie z.B. Hering, Makrele und Lachs enthalten sind bzw. im Öl, welches aus diesen Fischen gewonnen wird.

### **Was wird gemacht?**

Um die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren auf die Blutlipidparameter zu überprüfen, bekommen etwa 150 freiwillige Frauen und Männer mit diagnostizierten Hyperlipidä-

mien für **6 Monate** ein Nahrungsergänzungsmittel (zwei verschiedene Omega-3-Fettsäure-Präparate) bzw. ein entsprechendes Placebopräparat (Produkt ohne Nährstoffe). Zusätzlich sollen alle Probanden während der gesamten Interventionsphase auf die Einnahme von weiteren Nahrungsergänzungsmitteln wie z.B. Vitamin-, Mineralstoff-, Phytosterol- oder Fischölpräparate verzichten. Die Probanden werden des Weiteren darauf hingewiesen, während der Studiendauer möglichst ihr gewohntes Ernährungsverhalten beizubehalten.

An drei Terminen (zu Beginn, nach 3 und 6 Monaten) werden die Probanden in das Institut für Lebensmittelwissenschaften und Ökotrophologie der Leibniz Universität Hannover eingeladen, um mittels einer Blutabnahme durch einen approbierten Arzt sowie anhand von Fragebögen ihren Gesundheitszustand, ihr Ernährungsverhalten und ihren Blutstatus zu erfassen.

Die Studienteilnehmer werden in drei Gruppen von je 50 Personen eingeteilt. Während die ersten beiden Gruppen zwei Testprodukte (Verum 1 und 2) erhalten, nimmt die andere zum Vergleich ein unwirksames Scheinprodukt (Placebo) zu sich. Die Zuordnung der einzelnen Studienteilnehmer zu den unterschiedlichen Interventionsgruppen wird nach dem Zufallsprinzip per Losverfahren bestimmt. Die Anforderungen an wissenschaftliche Studien erfordern, dass weder die Studienteilnehmer noch die Durchführenden wissen, welcher Teilnehmer welches Präparat erhält.

### **Ausführlicher Studienablauf und -durchführung**

Bei bestehendem Teilnahmeinteresse an dieser Untersuchung werden Sie die Studienbetreuer über Hintergründe, Ablauf und Bedeutung der Studie eingehend informieren. Wenn Sie mit den Teilnahmebedingungen einverstanden sind, erfolgt eine erste Überprüfung, inwieweit Sie die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) für die Teilnahme an dieser Studie erfüllen. Zusätzlich erhalten Sie von uns einen Fragebogen mit weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (Voruntersuchung).

Im Anschluss daran erfolgt die **Basisuntersuchung (t<sub>0</sub>)** voraussichtlich Ende Mai 2008. Sie sollten mindestens 4 Wochen vor der Basisuntersuchung auf die Einnahme von allen Supplementen und angereicherten Lebensmitteln verzichten, die Omega-3-Fettsäuren, Fischöl, Lebertran oder Phytosterole enthalten.

Die Studie wird an der Leibniz Universität Hannover im Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie durchgeführt. Es wird insgesamt **drei Untersuchungstermine** geben, die jeweils eine Abnahme von ca. 40 ml Blut durch eine/n approbierte/n Ärztin/Arzt umfassen. Im Vergleich zu den etwa 500 ml, die üblicherweise bei einer Blutspende abgenommen werden, handelt es sich also um eine ver-

gleichsweise geringe Menge. Dennoch sollten Sie vier Wochen vor und vier Wochen nach den Untersuchungstagen kein Blut spenden.

Nach der Blutuntersuchung bitten wir Sie anschließend einen Fragebogen auszufüllen. Zusätzlich werden Ihr Gewicht, Ihre Größe, Ihr Taillenumfang sowie Ihr Puls und Blutdruck gemessen. Sie erhalten anschließend die Präparate, die Sie bitte 3 Monate lang bis zur nächsten Untersuchung einnehmen. Die Kapseln werden **zweimal täglich (2 x 2 Kapsel)** zu den Mahlzeiten (z.B. Frühstück, Mittag oder Abendessen) **unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit** - mindestens 1 Glas Wasser - eingenommen.

**Zum Abschluss des Untersuchungstages möchten wir Sie zu einem reichhaltigen Frühstück einladen.**

Drei Monate später folgt die **zweite Untersuchung (t<sub>3</sub>)**, die dem Ablauf der Basisuntersuchung entspricht. Wir bitten Sie, die übrig gebliebenen Kapseln zum zweiten Untersuchungstermin mitzubringen und dem Studienbetreuer zurückzugeben. Für die nächsten drei Monate bis zur **Abschlussuntersuchung (t<sub>6</sub>)** werden Ihnen dann erneut Kapseln ausgehändigt.

Die **Abschlussuntersuchung (t<sub>6</sub>)** entspricht ebenfalls dem Ablauf der beiden vorangegangenen Untersuchungen. Wir bitten Sie, die restlichen Kapseln zur Abschlussuntersuchung mitzubringen und dem Studienbetreuer zurückzugeben.

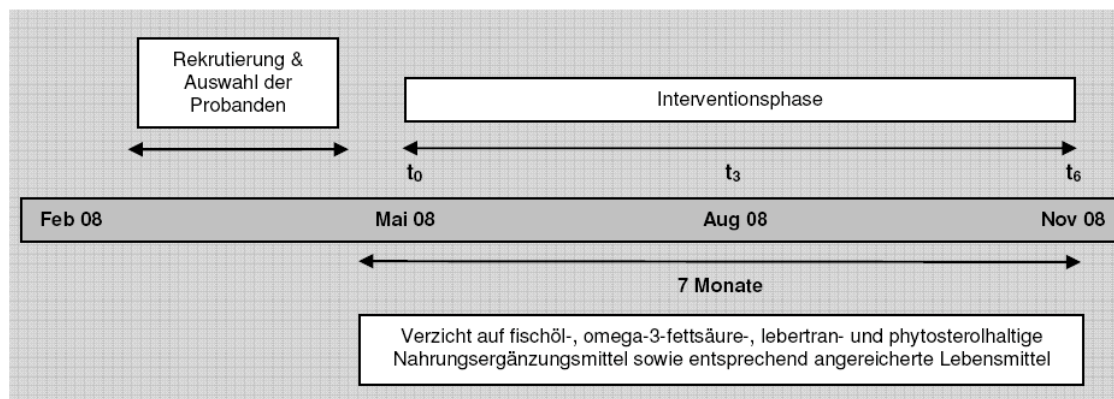
Zu den Untersuchungstagen müssen Sie bitte **nüchtern** im Institut erscheinen, d.h. dass Sie morgens lediglich Wasser trinken dürfen und abends zuvor nach 21 Uhr nichts mehr essen und keine kalorienhaltigen Getränke mehr zu sich nehmen sollten. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit Ihrer Werte zu erzielen, möchten wir Sie zudem bitten, sich an den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Blutuntersuchungen normal zu ernähren (d.h. keine übermäßigen Mahlzeiten und gemäßigter Alkoholgenuß) sowie keinen übermäßigen körperlichen Aktivitäten nachzugehen.

**Die Untersuchungen an den drei Terminen werden voraussichtlich jeweils ca. zwei Stunden in Anspruch nehmen.**

Ihr Blut und Ihre Daten werden pseudonymisiert und vertraulich behandelt. Die Untersuchungen des Blutes beziehen sich u.a. auf Lipidparameter (Triglyceride, zahlreiche Cholesterinwerte) sowie auf Ihren Nährstoffstatus von Omega-3-Fettsäuren (Blut-Spiegel).

Bei Patienten, die Statine einnehmen, wird die Statin-Therapie während des gesamten Untersuchungszeitraumes normal fortgeführt. Dies gilt auch für die weiteren Arzneimittel, die Sie üblicherweise einnehmen.

Grafische Darstellung des Studienablaufs (der Zeitplan ist als vorläufig anzusehen und kann sich aus organisatorischen Gründen geringfügig verschieben)



Allen teilnehmenden Probanden – auch denen aus der Placebogruppe – wird angeboten für ein weiteres halbes Jahr nach Beendigung der Studie die Fischölkapseln mit dem aktiven Wirkstoff zum Verzehr zu erhalten. Das entspricht etwa 182 Anwendungstagen bzw. 730 Kapseln.

### Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

An dieser Untersuchung können erwachsene Frauen und Männer (Alter: 30-75 Jahre) teilnehmen, bei denen aufgrund einer Fettstoffwechselstörung (kombinierte Hyperlipidämie) erhöhte Triglycerid-Spiegel ( $\geq 150$  mg/dl bzw.  $\geq 1,7$  mmol/l) und erhöhte LDL-Cholesterin-Spiegel ( $\geq 130$  mg/dl bzw.  $\geq 3,4$  mmol/l) diagnostiziert wurden und die mit cholesterinsenkenden Medikamenten in Form von Statinen (Cholesterolsynthese-Enzym-Hemmer) behandelt werden.

Wenn Sie die folgenden **Ausschlusskriterien** aufweisen, können Sie **nicht** an dieser Studie teilnehmen:

- Triglycerid-Spiegel  $\geq 400$  mg/dl ( $\geq 45,3$  mmol/l)
- Gesamtcholesterin-Spiegel  $\geq 1000$  mg/dl ( $\geq 25,8$  mmol/l)
- Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 35$
- Behandlung mit Lipidsenkern außer Statinen (z.B. Fibrate, Gallensäureaustauscherharze, Phytosterole)
- Verwendung von Supplementen, die Omega-3-Fettsäuren, Phytosterole, Polyglucosamin oder sonstige lipidbindende Inhaltsstoffe enthalten
- Spezielle Ernährungsgewohnheiten wie täglicher Verzehr von Fisch, Fischkonserven oder Lebertran





- Schwere chronische Erkrankungen (Tumor, Diabetes Typ 1, etc.), manifeste Herz-Kreislaufkrankungen, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen
- diagnostizierte Blutgerinnungsstörungen sowie Einnahme gerinnungshemmender Medikamente z.B. Marcumar (ausgenommen ASS)
- bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Fisch/Fischöl oder einen anderen Bestandteil der Prüfprodukte
- chronische Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz),
- regelmäßige Einnahme von Laxanzien (Abführmittel)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit
- Verweigerung bzw. Rücknahme der Einwilligung durch den Probanden
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der vergangenen 30 Tage

### Risiken und Nebenwirkungen

Von dem hier getesteten Nährstoffpräparat **sind keine Risiken und Nebenwirkungen zu erwarten**, da es sich um natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommende Inhaltsstoffe handelt. Die Blutentnahme erfolgt durch einen approbierten Arzt. Hierbei können die üblichen, mit dem Einstich verbundenen Risiken (z. B. blaue Flecken) auftreten. Wichtig ist, dass Sie während der Studie **alle Medikamente**, die Ihnen vom Arzt verordnet wurden, **weiterhin einnehmen**. Dies gilt auch für das von Ihrem Arzt verordnete Medikament zur Senkung Ihres Cholesterin-Spiegels. Das hier zu testende Nährstoffpräparat stellt **keinen Ersatz** für Ihr herkömmliches cholesterinsenkende Medikament dar. Sie sollten auch ihre üblichen Verzehrsgewohnheiten beibehalten (z.B. ihren Fischverzehr nicht ändern) und möglichst während der Therapie auch keine Diäten (z.B. zur Gewichtsreduktion) durchführen. Auch Ihren Lebensstil, insbesondere Ihre sportlichen Aktivitäten, sollten Sie wie gewohnt beibehalten.

Sollten Sie sich während des Studienzeitraumes einer Operation unterziehen oder sollten Änderungen Ihres Befindens oder sonstige gesundheitliche Probleme auftreten – unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Durchführung dieser Untersuchung stehen – bitten wir Sie, den Studienbetreuer darüber in Kenntnis zu setzen.

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit Ihrer Werte erreichen zu können, ist es wichtig, dass Sie uns informieren, wenn sich im Verlauf der Studie die Art und / oder Dosierung Ihrer Medikamente ändert oder Sie neue Medikamente einnehmen bzw.

bisher eingenommene Medikamente absetzen. Wir bitten Sie, Änderungen bezüglich Ihrer Medikamenteneinnahme Ihrem Studienbetreuer beim nächsten Besuch mitzuteilen.

### **Hinweis auf Versicherung**

Für jeden Studienteilnehmer wird eine Probandenversicherung abgeschlossen.

**Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Der Studienteilnehmer kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Verpflichtungen die Einwilligung widerrufen und die Untersuchung abbrechen.**

### **Studienbeendigung durch den Studienleiter**

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

### **Bestimmungen zum Datenschutz**

Der ordnungsgemäße Ablauf einer Studie schließt den Schutz persönlicher Daten ein. Dementsprechend werden Unterlagen mit persönlichen Daten verschlossen aufbewahrt und sämtliche im Zusammenhang mit der Studie gewonnenen Untersuchungsdaten durch die Vergabe von Teilnehmernummern vollständig pseudonymisiert (der Teilnehmername erscheint dann nicht mehr). Die Unterlagen können nur von Mitarbeitern der Studie eingesehen werden, die diese vertraulich behandeln müssen. Der abschließende Studienbericht enthält nur die pseudonymisierten Studiendaten. Alle personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie gelöscht.

Falls Sie noch Fragen haben, können Sie diese während der Untersuchungstermine persönlich mit uns abklären oder uns gerne anrufen!

### **Ansprechpartner:**

Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotröphologie  
Leibniz Universität Hannover  
Wunstorfer Str. 14  
30453 Hannover  
Tel.: 0511 - 762 2987  
Fax: 0511 - 762 5729  
Email: [jan-philipp.schuchardt@lw.uni-hannover.de](mailto:jan-philipp.schuchardt@lw.uni-hannover.de)

## 8.3 Datenschutzerklärung und Einwilligungserklärung

### 8.3.1 Datenschutzerklärung



Leibniz  
Universität  
Hannover

Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie

#### Datenschutzerklärung der Probandin / des Probanden

zur Teilnahme an der Studie:

*„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Hyperlipidämien“*

Name/ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Im Rahmen der ernährungsphysiologischen Studie werden Ihre Daten einschließlich der Daten über Geschlecht und Alter pseudonymisiert (d.h. ohne Nennung ihres Namens) aufgezeichnet. Die pseudonymisierten Daten werden dem Auftraggeber der Studie zu wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung gestellt.

Die ordnungsgemäße Durchführung der Studie, insbesondere die ordnungsgemäße Erhebung der Daten sowie deren Zuordnung zu bestimmten Studienteilnehmern, wird von durch den Leiter der Studie autorisierten Mitarbeitern auch durch direkte Einsicht in Ihre personenbezogenen (d.h. in Verbindung mit Ihrem Namen genannten) Daten überprüft. Diese autorisierten Mitarbeiter werden für diese Aufgabe speziell ausgebildet und haben sich in einer schriftlichen Erklärung zum Stillschweigen verpflichtet. Sie unterliegen auch der Verschwiegenheitsverpflichtung gemäß § 40 Bundesdatenschutzgesetz. Die Mitarbeiter dürfen Ihre Daten nur in pseudonymisierter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von Ihren persönlichen Unterlagen herstellen. Einsicht in Ihre beim Leiter der Studie vorliegenden persönlichen Daten nehmen unter Umständen auch die zuständige Überwachungsbehörde oder die Ethikkommission. Ihre persönlichen Daten werden dabei in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt.

Eine Weitergabe Ihrer Daten erfolgt ausschließlich pseudonymisiert. Der abschließende Studienbericht enthält nur die pseudonymisierten Studiendaten. Im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet. Alle personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie gelöscht. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

**Ich stimme der oben beschriebenen Erfassung und Behandlung meiner personenbezogenen Daten und Einsichtnahme in diese Daten zu.**

.....  
Ort, Datum (vom Probanden persönlich eingetragen)

.....  
Ort, Datum

.....  
Unterschrift der Probandin / des Probanden

.....  
Stempel, Unterschrift des Leiters der Studie

Eine Kopie dieser Datenschutzerklärung wird Ihnen mit der Teilnahmebestätigung oder Absage zugesendet.

### 8.3.2 Einwilligungserklärung



Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotröphologie

#### Einwilligungserklärung der Probandin / des Probanden

zur Teilnahme an der Studie:

*„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Hyperlipidämien“*

Name/ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

1. Ich habe die Probandeninformation erhalten. Ich bin über die Art und Durchführung sowie die Risiken der ernährungsphysiologischen Studie eingehend aufgeklärt worden und bin mit den Teilnahmebedingungen einverstanden. Alle Fragen zu der vorgesehenen Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
2. Ich versichere hiermit, dass ich sämtliche Fragen nach bestem Wissen beantwortet habe und dass ich mich an die Anweisungen im Rahmen dieser Studie halten werde. Mir ist bewusst, dass bei unvollständigen oder unrichtigen Angaben für mich ein gesundheitliches Risiko entstehen könnte.
3. **Ich erkläre mein freiwilliges Einverständnis zu dieser ernährungsphysiologischen Studie. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit mein Einverständnis widerrufen kann und mir hieraus keine Nachteile entstehen.**
4. Ich erkläre mich bereit, im Rahmen der Studie dreimal eine ärztliche Untersuchung sowie jeweils eine Blutentnahme durchführen zu lassen und dieses Blut für ernährungswissenschaftliche und medizinische Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.
5. Mir ist bewusst, dass mit Rücksendung des ausgefüllten Aufnahmebogens und der Einwilligungserklärung kein verbindliches Recht auf Teilnahme an der Studie verbunden ist. Die Prüfer werden die einzelnen Studienteilnehmer ausschließlich anhand der für die Studie maßgebenden Ein- und Ausschlusskriterien auswählen. Ein Anspruch auf Teilnahme an der Studie besteht nicht.

.....  
Ort, Datum (vom Probanden persönlich eingetragen)

.....  
Ort, Datum

.....  
Unterschrift der Probandin / des Probanden

.....  
Stempel, Unterschrift des Leiters der Studie

Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung wird Ihnen mit der Teilnahmebestätigung oder Absage zugesendet.

## 8.4 Anthropometrische Daten des Studienkollektivs

### 8.4.1 Anthropometrische Daten des Studienkollektivs ( $n=108$ ) zu $t_0$

**Tabelle-A I: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs ( $n=108$ ) zu  $t_0$  (angegeben sind jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und die Spannweite)**

	Gesamtkollektiv ( $n=108$ )
Körpergröße [m]	1,71 $\pm$ 0,10 (1,50 – 1,91)
Körpergewicht [kg]	76,0 $\pm$ 12,5 (52,6 – 110,2)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,9 $\pm$ 3,0 (19,3 – 34,4)
Taillenumfang [cm]	90,7 $\pm$ 10,3 (67 – 119)

### 8.4.2 Absolute Differenzen der anthropometrische Daten der drei Untersuchungsgruppen

**Tabelle-A II: Absolute Differenzen der anthropometrischen Daten der drei Untersuchungsgruppen zwischen  $t_0$  und  $t_3$  ( $\Delta t_3-t_0$ ) sowie zwischen  $t_0$  und  $t_6$  ( $\Delta t_6-t_0$ ); angegeben sind jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**

Absolute Differenz		TAG	Placebo	EE	$p^a$	$p^b$	$p^c$
Gewicht [kg]	$\Delta t_3-t_0$	0,61 $\pm$ 1,15 ( $n=31$ )	0,03 $\pm$ 1,24 ( $n=31$ )	0,13 $\pm$ 2,04 ( $n=39$ )	0,063	0,770	0,233
	$\Delta t_6-t_0$	0,67 $\pm$ 2,07 ( $n=34$ )	0,13 $\pm$ 1,70 ( $n=35$ )	0,64 $\pm$ 1,88 ( $n=39$ )	0,346	0,259	0,968
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$\Delta t_3-t_0$	0,19 $\pm$ 0,40 ( $n=31$ )	0,01 $\pm$ 0,42 ( $n=31$ )	0,05 $\pm$ 0,69 ( $n=39$ )	0,070	0,826	0,273
	$\Delta t_6-t_0$	0,22 $\pm$ 0,69 ( $n=34$ )	0,04 $\pm$ 0,60 ( $n=35$ )	0,21 $\pm$ 0,62 ( $n=39$ )	0,316	0,247	0,992
Taillenumfang [cm]	$\Delta t_3-t_0$	0,13 $\pm$ 3,57 ( $n=34$ )	1,07 $\pm$ 3,42 ( $n=35$ )	0,99 $\pm$ 3,65 ( $n=39$ )	0,483	,956	0,367
	$\Delta t_6-t_0$	0,41 $\pm$ 5,50 ( $n=34$ )	1,83 $\pm$ 5,63 ( $n=35$ )	2,58 $\pm$ 4,82 ( $n=39$ )	0,502	0,361	0,097

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

## 8.5 Systolischer Blutdruck und Herzschlagfrequenz

Der systolische Blutdruck lag im Mittel zu jedem Untersuchungszeitpunkt in jeder der Untersuchungsgruppen unterhalb des als hypertensiv bezeichneten Wertes von  $\geq 140$  mmHg. Die Werte lagen in beiden Verum-Gruppen zu  $t_3$  leicht unterhalb der Ausgangswerte (trendweise signifikant, vgl. Tabelle Tabelle-A III). Zu  $t_6$  lagen die Werte in der EE-Gruppe signifikant unter denen der  $t_0$ -Untersuchung. In der TAG-Gruppe gab es zu  $t_6$  keinen signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten zu verzeichnen.

Die Gruppenmittelwerte für den systolischen Blutdruck unterschieden sich zu den drei Untersuchungszeitpunkte nicht signifikant voneinander (ANOVA, vgl. Tabelle-A III).

**Tabelle-A III: Systolischer Blutdruck in der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

	TAG <i>n</i> = 34	Placebo <i>n</i> = 35	EE <i>n</i> = 39	$p^a$	$p^b$	$p^c$
$t_0$	137,8 $\pm$ 119,5	135,7 $\pm$ 116,2	137,4 $\pm$ 116,6	0,885	0,995	0,995
$t_3$	133,4 $\pm$ 117,3	133,6 $\pm$ 114,7	132,8 $\pm$ 117,9	0,999	0,988	0,988
$t_6$	134,7 $\pm$ 119,8	133,9 $\pm$ 115,2	132,5 $\pm$ 116,1	0,984	0,865	0,865
$p^d$	<b>0,060</b>	0,272	<b>0,059</b>			
$p^e$	0,202	0,329	<b>0,046</b>			

<sup>a</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_3$

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_6$

Die mittlere Herzschlagfrequenz lag zu allen drei Untersuchungszeitpunkten in jeder der Untersuchungsgruppen im Normbereich (zw. 50 und 100 Schlägen/Minute). Die Werte unterschieden sich zwischen den drei Untersuchungsterminen nicht voneinander.

**Tabelle-A IV: Mittlere Herzschlagfrequenz [Schläge/min] in der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

	TAG <i>n</i> = 34	Placebo <i>n</i> = 35	EE <i>n</i> = 39	$p^a$	$p^b$	$p^c$
$t_0$	69,0 $\pm$ 10,1	66,8 $\pm$ 9,7	67,3 $\pm$ 9,6	0,641	0,746	0,746
Mittlere Herzschlag- Frequenz [Schläge/min]	$t_3$ 67,8 $\pm$ 9,9	68,5 $\pm$ 9,7	66,2 $\pm$ 9,3	0,947	0,783	0,783
	$t_6$ 68,2 $\pm$ 10,2	65,4 $\pm$ 9,5	66,1 $\pm$ 11,4	0,556	0,709	0,709
	$p^d$	<b>0,434</b>	<b>0,125</b>	<b>0,267</b>		
	$p^e$	0,293	0,356	0,339		

<sup>a</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_3$

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_6$

## 8.6 Bestimmung von TAG, TC, LDL-C und HDL-C

### Triacylglyceride

Zur Bestimmung der TAG-Konzentration im Serum wurde ein enzymatischer Farbstest angewendet. Die TAG der Probe werden hierbei zunächst von bakteriellen Lipasen zu Glycerol und FS hydrolysiert. Das Glycerol wird in Anwesenheit von Glycerolkinasen mit Adenosintriphosphat (ATP) zu Glycerol-3-phosphat und FS hydrolysiert. Im Anschluss wird das Glycerol-3-phosphat mit Sauerstoffmolekülen in Gegenwart von Glycerolphosphatoxidasen zu Wasserstoffperoxid und Dihydroxyacetonphosphat oxidiert. Das dabei entstehende Wasserstoffperoxid reagiert mit 4-Aminophenazon und N,N-bis(4-Sulfobutyl)-3,5-Dimethylanilin sowie Dinatriumsalz in der Anwesenheit von Peroxidasen und produziert einen blauen Farbstoff (Chromophor), dessen Extinktion bei 660 oder 800 nm abgelesen wird. Der Extinktionsanstieg ist proportional zur TAG-Konzentration der Probe [Olympus Life and Material Science Europa GmbH 2007a].

### Gesamt Cholesterol

Für die quantitative Analyse des TC-Spiegel wurde ebenfalls ein enzymatischer Farbstest durchgeführt. Bei diesem Test werden die CE in der Probe durch die CE-Esterase hydrolysiert. Das gebildete FC wird zu Cholesten-3-one oxidiert. Bei gleichzeitiger Bildung von Wasserstoffperoxid, das sich oxidativ mit 4-Aminoantipyrin und Phenol in Anwesenheit der Peroxidase verbindet, entsteht der rote Farbstoff Quinoneimin (Chromophor). Die quantitative Bildung dieses Farbstoffes kann spektrometrisch bei 540 oder 600 nm als Extinktionsanstieg gemessen werden [Olympus Life and Material Science Europa GmbH 2007b].

### LDL-Cholesterol

Auch die Konzentrationsbestimmung des LDL-C erfolgte über einen enzymatischen Farbstest. Zunächst wird der Probe ein Reagenz zugesetzt, welches die LDL-Partikel vor enzymatischen Reaktionen schützt. Alle weiteren Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL, HDL) werden durch die CE-Esterase und -Oxidase zersetzt. Das dabei gebildete Wasserstoffperoxid wird durch eine Katalase zerlegt. Durch die Zugabe eines zweiten Reagenz wird der schützende Wirkstoff aus dem Reagenz freigesetzt und die Katalase durch Natriumazid deaktiviert. Im Anschluss erfolgt die Konzentrationsbestimmung des LDL-C analog zu der des TC, wobei in diesem Fall ein blauer Farbstoff (Chromophor) entsteht [Olympus Life and Material Science Europa GmbH 2007c].

### **HDL-Cholesterol**

Zur quantitativen Bestimmung des HDL-C wurde ebenfalls ein enzymatischer Farbstest verwendet. Hierbei werden zu der Probe Anti-Human- $\beta$ -Lipoprotein-Antikörper gegeben, die alle Lipoproteine außer HDL (Chylomikronen, VLDL, LDL) binden. Die dadurch gebildeten Antigen-Antikörperkomplexe blockieren bei Zugabe des zweiten Reagenz die Enzymreaktion, so dass nur das HDL weiter reagiert. Die Quantifizierung des HDL-C erfolgt analog zu der des TC. Bei dieser Reaktion entsteht erneut ein blauer Farbstoff (Chromophor) [Olympus Life and Material Science Europa GmbH 2007d].

### **Omega-3 Index**

Die FS-Zusammensetzung der RBC wurde entsprechend der Methode zur Bestimmung des Omega-3 Index von Omegametrix analysiert. Es wurden hierzu durch FS-Transesterifikation FS-Methylester aus den Lipiden der RBC generiert und nachfolgend gaschromatographisch unter Verwendung eines GC2010 Gaschromatographen (Shimadzu, Duisburg, Germany), ausgestattet mit einer SP2560 100-m Säule (Supelco, Bellefonte, PA, USA), analysiert. Als Trägergas wurde Wasserstoff verwendet. Die FS wurden durch Vergleich mit einer für RBC charakteristischen standardisierten FS-Komposition identifiziert. Die Ergebnisse für den Omega-3 Index werden als Summe aus EPA und DHA in % der gesamten identifizierten FS angegeben. Der Variationskoeffizient für EPA+DHA betrug 5%. Eine Qualitätssicherung wurde entsprechen der DIN ISO 15189 sichergestellt (v. Schacky, 2010; Neubronner et al., 2010).



## 8.7 Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembranen

**Tabelle-A V: Prozentualer Gehalt an der Fettsäuren (FS) in den Erythrozytenmembranen (RBCm) der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

FS-Gehalt in RBCm [%]		TAG n = 34	Placebo n = 35	EE n = 39	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
14:0	t <sub>0</sub>	0,46 ± 0,16	0,44 ± 0,15	0,42 ± 0,21	0,843	0,942	0,642
	t <sub>3</sub>	0,44 ± 0,16	0,41 ± 0,14	0,41 ± 0,13	0,700	0,993	0,616
	t <sub>6</sub>	0,35 ± 0,15	0,41 ± 0,22	0,31 ± 0,12	0,309	0,031	0,563
	p <sup>d</sup>	0,489	0,281	0,653			
	p <sup>e</sup>	0,004	0,421	0,003			
16:0	t <sub>0</sub>	21,58 ± 2,52	21,43 ± 1,86	21,21 ± 1,75	0,951	0,905	0,745
	t <sub>3</sub>	21,55 ± 1,37	21,41 ± 1,47	21,30 ± 1,71	0,932	0,958	0,796
	t <sub>6</sub>	20,69 ± 1,40	19,99 ± 1,55	20,22 ± 1,37	0,131	0,784	0,380
	p <sup>d</sup>	0,923	0,955	0,827			
	p <sup>e</sup>	0,070	0,001	0,011			
16:1n-7t	t <sub>0</sub>	0,78 ± 2,12	0,66 ± 1,78	0,52 ± 1,71	0,964	0,954	0,843
	t <sub>3</sub>	0,19 ± 0,07	0,22 ± 0,17	0,22 ± 0,10	0,565	0,642	0,988
	t <sub>6</sub>	0,15 ± 0,14	0,16 ± 0,12	0,12 ± 0,10	0,973	0,372	0,510
	p <sup>d</sup>	0,115	0,163	0,273			
	p <sup>e</sup>	0,084	0,109	0,139			
16:1n-7	t <sub>0</sub>	0,67 ± 0,34	0,74 ± 0,32	0,55 ± 0,22	0,637	0,025	0,214
	t <sub>3</sub>	0,60 ± 0,33	0,73 ± 0,28	0,54 ± 0,26	0,202	0,024	0,659
	t <sub>6</sub>	0,46 ± 0,24	0,60 ± 0,29	0,39 ± 0,17	0,039	<0,001	0,482
	p <sup>d</sup>	0,170	0,771	0,778			
	p <sup>e</sup>	<0,001	<0,001	<0,001			
18:0	t <sub>0</sub>	15,74 ± 1,71	15,15 ± 1,77	15,44 ± 1,59	0,352	0,752	0,761
	t <sub>3</sub>	14,92 ± 2,36	15,24 ± 1,62	14,99 ± 1,82	0,789	0,860	0,987
	t <sub>6</sub>	14,50 ± 1,86	14,21 ± 2,17	14,65 ± 1,48	0,812	0,941	0,596
	p <sup>d</sup>	0,032	0,770	0,273			
	p <sup>e</sup>	0,003	0,055	0,026			
18:1t	t <sub>0</sub>	0,54 ± 0,32	0,51 ± 0,27	0,49 ± 0,13	0,925	0,936	0,745
	t <sub>3</sub>	0,47 ± 0,13	0,56 ± 0,27	0,56 ± 0,30	0,316	1,000	0,300
	t <sub>6</sub>	0,34 ± 0,17	0,43 ± 0,39	0,31 ± 0,16	0,344	0,151	0,907
	p <sup>d</sup>	0,179	0,234	0,140			
	p <sup>e</sup>	0,002	0,335	<0,001			
18:1n-9	t <sub>0</sub>	15,53 ± 1,37	15,63 ± 1,42	15,56 ± 1,13	0,950	0,970	0,997
	t <sub>3</sub>	14,62 ± 1,26	15,38 ± 1,45	14,73 ± 1,19	0,056	0,106	0,933
	t <sub>6</sub>	14,95 ± 1,18	15,53 ± 1,54	15,35 ± 1,21	0,191	0,837	0,438
	p <sup>d</sup>	0,001	0,184	0,001			
	p <sup>e</sup>	0,029	0,743	0,365			
18:2n-6tt	t <sub>0</sub>	0,25 ± 0,22	0,23 ± 0,14	0,24 ± 0,12	0,888	0,997	0,912
	t <sub>3</sub>	0,23 ± 0,09	0,19 ± 0,07	0,23 ± 0,09	0,288	0,220	0,994
	t <sub>6</sub>	0,19 ± 0,08	0,20 ± 0,09	0,21 ± 0,12	0,961	0,809	0,647
	p <sup>d</sup>	0,534	0,156	0,772			
	p <sup>e</sup>	0,121	0,228	0,364			
18:2n-6ct	t <sub>0</sub>	0,18 ± 0,34	0,15 ± 0,25	0,16 ± 0,22	0,874	0,995	0,912
	t <sub>3</sub>	0,11 ± 0,13	0,08 ± 0,07	0,07 ± 0,08	0,437	0,982	0,323
	t <sub>6</sub>	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,09	0,994	0,844	0,899
	p <sup>d</sup>	0,246	0,106	0,026			
	p <sup>e</sup>	0,017	0,013	0,008			

Fortsetzung auf folgender Seite

**Fortsetzung von Tabelle-A III: Prozentualer Gehalt an der Fettsäuren (FS) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (Mittelwert ± Standardabweichung)**

FS-Gehalt in RBCm [%]		TAG n=34	Placebo n=35	EE n=39	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
18:2n-6tc	t <sub>0</sub>	0,23 ± 0,32	0,23 ± 0,34	0,20 ± 0,29	0,997	0,959	0,937
	t <sub>3</sub>	0,19 ± 0,11	0,18 ± 0,09	0,24 ± 0,30	0,965	0,397	0,558
	t <sub>6</sub>	0,13 ± 0,07	0,20 ± 0,35	0,11 ± 0,04	0,425	0,178	0,877
	p <sup>d</sup>	0,536	0,474	0,579			
	p <sup>e</sup>	0,074	0,736	0,028			
18:2n-6	t <sub>0</sub>	11,73 ± 1,53	12,09 ± 2,17	12,61 ± 1,95	0,736	0,502	0,148
	t <sub>3</sub>	11,04 ± 1,74	12,65 ± 1,78	11,70 ± 1,83	0,001	0,078	0,289
	t <sub>6</sub>	10,96 ± 1,62	13,04 ± 2,55	11,88 ± 1,96	0,000	0,061	0,170
	p <sup>d</sup>	0,029	0,115	0,005			
	p <sup>e</sup>	0,008	0,015	0,022			
18:3n-6	t <sub>0</sub>	0,22 ± 0,11	0,20 ± 0,10	0,18 ± 0,07	0,743	0,832	0,382
	t <sub>3</sub>	0,11 ± 0,05	0,16 ± 0,06	0,12 ± 0,10	0,022	0,058	0,887
	t <sub>6</sub>	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,06	0,09 ± 0,04	0,002	0,002	0,985
	p <sup>d</sup>	<0,001	0,066	<0,001			
	p <sup>e</sup>	<0,001	0,001	<0,001			
20:1n-9	t <sub>0</sub>	0,24 ± 0,08	0,23 ± 0,08	0,24 ± 0,06	0,957	0,878	0,980
	t <sub>3</sub>	0,22 ± 0,05	0,22 ± 0,04	0,23 ± 0,09	0,895	0,906	0,654
	t <sub>6</sub>	0,19 ± 0,05	0,26 ± 0,16	0,21 ± 0,06	0,026	0,127	0,739
	p <sup>d</sup>	0,171	0,497	0,509			
	p <sup>e</sup>	0,007	0,448	0,011			
18:3n-3	t <sub>0</sub>	0,23 ± 0,23	0,22 ± 0,17	0,25 ± 0,20	0,965	0,846	0,955
	t <sub>3</sub>	0,23 ± 0,09	0,19 ± 0,07	0,22 ± 0,08	0,144	0,267	0,917
	t <sub>6</sub>	0,20 ± 0,09	0,22 ± 0,08	0,25 ± 0,13	0,856	0,344	0,133
	p <sup>d</sup>	0,972	0,443	0,493			
	p <sup>e</sup>	0,504	0,972	0,836			
20:2n-6	t <sub>0</sub>	0,26 ± 0,15	0,27 ± 0,15	0,26 ± 0,11	0,991	0,995	0,999
	t <sub>3</sub>	0,21 ± 0,06	0,23 ± 0,04	0,25 ± 0,14	0,528	0,795	0,190
	t <sub>6</sub>	0,20 ± 0,05	0,25 ± 0,08	0,20 ± 0,07	0,003	0,007	0,940
	p <sup>d</sup>	0,051	0,181	0,555			
	p <sup>e</sup>	0,016	0,576	0,004			
20:3n-6	t <sub>0</sub>	1,61 ± 0,34	1,67 ± 0,33	1,63 ± 0,30	0,783	0,883	0,975
	t <sub>3</sub>	1,55 ± 0,82	1,88 ± 0,53	1,38 ± 0,35	0,072	0,002	0,466
	t <sub>6</sub>	2,38 ± 1,52	2,41 ± 0,98	2,23 ± 1,56	0,994	0,853	0,906
	p <sup>d</sup>	0,673	0,010	<0,001			
	p <sup>e</sup>	0,005	<0,001	0,024			
20:4n-6	t <sub>0</sub>	15,39 ± 1,93	16,16 ± 1,99	15,44 ± 1,40	0,202	0,224	0,993
	t <sub>3</sub>	13,71 ± 1,77	16,18 ± 1,57	14,08 ± 1,53	<0,001	<0,001	0,636
	t <sub>6</sub>	13,20 ± 2,09	17,01 ± 2,32	13,42 ± 1,47	<0,001	<0,001	0,894
	p <sup>d</sup>	<0,001	0,949	<0,001			
	p <sup>e</sup>	<0,001	0,055	<0,001			
24:0	t <sub>0</sub>	0,80 ± 0,93	0,67 ± 0,55	0,61 ± 0,47	0,714	0,932	0,480
	t <sub>3</sub>	0,52 ± 0,22	0,57 ± 0,32	0,50 ± 0,23	0,746	0,552	0,957
	t <sub>6</sub>	0,81 ± 0,40	0,71 ± 0,36	0,72 ± 0,37	0,597	0,999	0,610
	p <sup>d</sup>	0,100	0,372	0,223			
	p <sup>e</sup>	0,964	0,678	0,293			

Fortsetzung auf folgender Seite

Fortsetzung von Tabelle-A III: Prozentualer Gehalt an der Fettsäuren (FS) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

FS-Gehalt in RBCm [%]		TAG <i>n</i> = 34	Placebo <i>n</i> = 35	EE <i>n</i> = 39	$p^a$	$p^b$	$p^c$
20:5n-3	$t_0$	1,39 $\pm$ 0,65	1,40 $\pm$ 0,44	1,49 $\pm$ 0,60	0,996	0,774	0,724
	$t_3$	4,35 $\pm$ 1,19	1,15 $\pm$ 0,31	3,92 $\pm$ 0,91	<0,001	<0,001	0,125
	$t_6$	4,56 $\pm$ 1,31	1,24 $\pm$ 0,53	4,18 $\pm$ 1,36	<0,001	<0,001	0,365
	$p^d$	<0,001	0,001	<0,001			
	$p^e$	<0,001	0,071	<0,001			
24:1n-9	$t_0$	0,62 $\pm$ 0,21	0,56 $\pm$ 0,22	0,59 $\pm$ 0,24	0,538	0,907	0,780
	$t_3$	0,56 $\pm$ 0,26	0,64 $\pm$ 0,33	0,59 $\pm$ 0,29	0,580	0,771	0,939
	$t_6$	0,96 $\pm$ 0,34	0,87 $\pm$ 0,35	0,90 $\pm$ 0,42	0,637	0,964	0,779
	$p^d$	0,295	0,249	0,973			
	$p^e$	<0,001	<0,001	0,001			
22:4n-6	$t_0$	2,62 $\pm$ 0,66	2,44 $\pm$ 0,57	2,50 $\pm$ 0,55	0,424	0,888	0,688
	$t_3$	1,87 $\pm$ 0,46	2,64 $\pm$ 0,55	1,88 $\pm$ 0,43	<0,001	<0,001	0,999
	$t_6$	1,59 $\pm$ 0,46	2,69 $\pm$ 0,65	1,69 $\pm$ 0,47	<0,001	<0,001	0,733
	$p^d$	<0,001	0,006	<0,001			
	$p^e$	<0,001	0,012	<0,001			
22:5n-6	$t_0$	0,50 $\pm$ 0,17	0,48 $\pm$ 0,18	0,43 $\pm$ 0,13	0,813	0,398	0,137
	$t_3$	0,34 $\pm$ 0,12	0,54 $\pm$ 0,15	0,40 $\pm$ 0,29	0,001	0,018	0,513
	$t_6$	0,31 $\pm$ 0,10	0,55 $\pm$ 0,18	0,34 $\pm$ 0,15	<0,001	<0,001	0,728
	$p^d$	<0,001	0,010	0,566			
	$p^e$	<0,001	0,007	0,008			
22:5n-3	$t_0$	2,70 $\pm$ 0,37	2,73 $\pm$ 0,40	2,86 $\pm$ 0,45	0,940	0,397	0,234
	$t_3$	3,85 $\pm$ 0,46	2,80 $\pm$ 0,36	3,80 $\pm$ 0,39	<0,001	<0,001	0,866
	$t_6$	4,01 $\pm$ 0,60	2,75 $\pm$ 0,47	3,92 $\pm$ 0,48	<0,001	<0,001	0,749
	$p^d$	<0,001	0,158	<0,001			
	$p^e$	<0,001	0,878	<0,001			
22:6n-3	$t_0$	5,73 $\pm$ 1,32	5,73 $\pm$ 1,16	6,11 $\pm$ 1,29	1,000	0,453	0,441
	$t_3$	8,12 $\pm$ 1,05	5,76 $\pm$ 1,00	7,64 $\pm$ 0,90	<0,001	<0,001	0,116
	$t_6$	8,74 $\pm$ 1,40	6,09 $\pm$ 1,21	8,25 $\pm$ 1,32	<0,001	<0,001	0,285
	$p^d$	<0,001	0,860	<0,001			
	$p^e$	<0,001	0,029	<0,001			

<sup>a</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

<sup>d</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_3$

<sup>e</sup> t-Test für verbundene Stichproben, bezogen auf  $t_0$  und  $t_6$

**Tabelle-A VI: Absolute Differenzen des prozentualen Gehaltes der Fettsäuren (FS) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Absolute Differenz des FS-Gehaltes in den RBCm [%]		TAG $n = 34$	Placebo $n = 35$	EE $n = 39$	$p^a$	$p^b$	$p^c$
14:0	$t_0 - t_3$	-0,02 $\pm$ 0,20	-0,03 $\pm$ 0,15	-0,02 $\pm$ 0,24	0,544	0,950	0,347
	$t_0 - t_6$	-0,12 $\pm$ 0,22	-0,03 $\pm$ 0,22	-0,12 $\pm$ 0,24	0,133	0,013	0,216
16:0	$t_0 - t_3$	-0,04 $\pm$ 2,33	-0,02 $\pm$ 2,12	0,09 $\pm$ 2,54	0,745	0,801	0,587
	$t_0 - t_6$	-0,89 $\pm$ 2,78	-1,44 $\pm$ 2,41	-0,99 $\pm$ 2,32	0,055	0,508	0,158
16:1n-7t	$t_0 - t_3$	-0,59 $\pm$ 2,12	-0,44 $\pm$ 1,81	-0,31 $\pm$ 1,72	0,342	0,865	0,201
	$t_0 - t_6$	-0,63 $\pm$ 2,06	-0,50 $\pm$ 1,79	-0,41 $\pm$ 1,68	0,780	0,135	0,314
16:1n-7	$t_0 - t_3$	-0,07 $\pm$ 0,29	-0,01 $\pm$ 0,23	-0,01 $\pm$ 0,25	0,133	0,176	0,890
	$t_0 - t_6$	-0,21 $\pm$ 0,28	-0,13 $\pm$ 0,18	-0,16 $\pm$ 0,21	0,021	0,021	0,643
18:0	$t_0 - t_3$	-0,82 $\pm$ 2,14	0,09 $\pm$ 1,90	-0,45 $\pm$ 2,54	0,173	0,481	0,748
	$t_0 - t_6$	-1,24 $\pm$ 2,27	-0,94 $\pm$ 2,79	-0,80 $\pm$ 2,15	0,651	0,319	0,637
18:1t	$t_0 - t_3$	-0,07 $\pm$ 0,28	0,05 $\pm$ 0,24	0,07 $\pm$ 0,29	0,027	0,828	0,059
	$t_0 - t_6$	-0,19 $\pm$ 0,33	-0,08 $\pm$ 0,48	-0,18 $\pm$ 0,18	0,207	0,090	0,604
18:1n-9	$t_0 - t_3$	-0,91 $\pm$ 1,42	-0,25 $\pm$ 1,10	-0,83 $\pm$ 1,36	0,011	0,022	0,698
	$t_0 - t_6$	-0,58 $\pm$ 1,48	-0,10 $\pm$ 1,75	-0,21 $\pm$ 1,40	0,087	0,607	0,150
18:2n-6tt	$t_0 - t_3$	-0,03 $\pm$ 0,24	-0,04 $\pm$ 0,16	-0,01 $\pm$ 0,15	0,097	0,078	0,910
	$t_0 - t_6$	-0,06 $\pm$ 0,23	-0,04 $\pm$ 0,18	-0,03 $\pm$ 0,17	0,764	0,547	0,379
18:2n-6ct	$t_0 - t_3$	-0,04 $\pm$ 0,35	-0,04 $\pm$ 0,36	0,04 $\pm$ 0,44	0,753	0,267	0,478
	$t_0 - t_6$	-0,10 $\pm$ 0,31	-0,03 $\pm$ 0,50	-0,10 $\pm$ 0,26	0,592	0,411	0,859
18:2n-6tc	$t_0 - t_3$	-0,04 $\pm$ 0,35	-0,04 $\pm$ 0,36	0,04 $\pm$ 0,44	0,602	0,251	0,383
	$t_0 - t_6$	-0,10 $\pm$ 0,31	-0,03 $\pm$ 0,50	-0,10 $\pm$ 0,26	0,298	0,122	0,082
18:2n-6	$t_0 - t_3$	-0,69 $\pm$ 1,75	0,57 $\pm$ 2,07	-0,91 $\pm$ 1,89	<0,001	0,003	0,529
	$t_0 - t_6$	-0,77 $\pm$ 1,58	0,96 $\pm$ 2,21	-0,73 $\pm$ 1,90	<0,001	0,001	0,230
18:3n-6	$t_0 - t_3$	-0,10 $\pm$ 0,12	-0,04 $\pm$ 0,11	-0,06 $\pm$ 0,10	<0,001	0,047	0,485
	$t_0 - t_6$	-0,13 $\pm$ 0,12	-0,07 $\pm$ 0,11	-0,10 $\pm$ 0,07	<0,001	0,002	0,686
20:1n-9	$t_0 - t_3$	-0,02 $\pm$ 0,10	-0,01 $\pm$ 0,09	-0,01 $\pm$ 0,12	0,523	0,664	0,416
	$t_0 - t_6$	-0,05 $\pm$ 0,10	0,03 $\pm$ 0,20	-0,03 $\pm$ 0,08	0,025	0,092	0,159

Fortsetzung auf folgender Seite

**Fortsetzung Tabelle-A VI: Absolute Differenzen des prozentualen Gehaltes der Fettsäuren (FS) in den Erythrozytenmembranen der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu  $t_0$ ,  $t_3$  und  $t_6$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

18:3n-3	$t_0 - t_3$	0,00 $\pm$ 0,24	-0,03 $\pm$ 0,20	-0,02 $\pm$ 0,21	0,049	0,086	0,686
	$t_0 - t_6$	-0,03 $\pm$ 0,24	0,00 $\pm$ 0,19	0,01 $\pm$ 0,23	0,503	0,187	0,069
20:2n-6	$t_0 - t_3$	-0,06 $\pm$ 0,16	-0,04 $\pm$ 0,15	-0,02 $\pm$ 0,19	0,045	0,558	0,121
	$t_0 - t_6$	-0,07 $\pm$ 0,15	-0,01 $\pm$ 0,16	-0,06 $\pm$ 0,12	<0,001	0,004	0,706
20:3n-6	$t_0 - t_3$	-0,06 $\pm$ 0,81	0,22 $\pm$ 0,47	-0,25 $\pm$ 0,28	0,069	<0,001	0,188
	$t_0 - t_6$	0,77 $\pm$ 1,50	0,75 $\pm$ 1,04	0,60 $\pm$ 1,61	0,946	0,541	0,686
20:4n-6	$t_0 - t_3$	-1,67 $\pm$ 1,47	0,02 $\pm$ 1,50	-1,36 $\pm$ 1,60	<0,001	<0,001	0,300
	$t_0 - t_6$	-2,19 $\pm$ 1,55	0,85 $\pm$ 2,53	-2,02 $\pm$ 1,45	<0,001	<0,001	0,574
24:0	$t_0 - t_3$	-0,28 $\pm$ 0,96	-0,10 $\pm$ 0,64	-0,11 $\pm$ 0,53	0,482	0,308	0,717
	$t_0 - t_6$	0,01 $\pm$ 1,08	0,05 $\pm$ 0,69	0,11 $\pm$ 0,66	0,271	0,982	0,236
20:5n-3	$t_0 - t_3$	2,96 $\pm$ 0,93	-0,25 $\pm$ 0,38	2,43 $\pm$ 0,75	<0,001	<0,001	0,009
	$t_0 - t_6$	3,18 $\pm$ 1,07	-0,16 $\pm$ 0,49	2,69 $\pm$ 1,20	<0,001	<0,001	0,067
24:1n-9	$t_0 - t_3$	-0,06 $\pm$ 0,33	0,08 $\pm$ 0,38	0,00 $\pm$ 0,42	0,274	0,521	0,780
	$t_0 - t_6$	0,33 $\pm$ 0,46	0,31 $\pm$ 0,44	0,31 $\pm$ 0,54	0,185	0,712	0,346
22:4n-6	$t_0 - t_3$	-0,75 $\pm$ 0,38	0,20 $\pm$ 0,40	-0,63 $\pm$ 0,47	<0,001	<0,001	0,384
	$t_0 - t_6$	-1,03 $\pm$ 0,55	0,25 $\pm$ 0,56	-0,81 $\pm$ 0,47	<0,001	<0,001	0,097
22:5n-6	$t_0 - t_3$	-0,16 $\pm$ 0,15	0,06 $\pm$ 0,12	-0,03 $\pm$ 0,32	<0,001	0,031	0,205
	$t_0 - t_6$	-0,19 $\pm$ 0,19	0,07 $\pm$ 0,15	-0,09 $\pm$ 0,19	<0,001	<0,001	0,287
22:5n-3	$t_0 - t_3$	1,15 $\pm$ 0,53	0,07 $\pm$ 0,28	0,94 $\pm$ 0,49	<0,001	<0,001	0,328
	$t_0 - t_6$	1,31 $\pm$ 0,65	0,01 $\pm$ 0,50	1,06 $\pm$ 0,66	<0,001	<0,001	0,407
22:6n-3	$t_0 - t_3$	2,39 $\pm$ 1,18	0,02 $\pm$ 0,69	1,53 $\pm$ 1,25	<0,001	<0,001	0,004
	$t_0 - t_6$	3,02 $\pm$ 1,27	0,36 $\pm$ 0,93	2,15 $\pm$ 1,28	<0,001	<0,001	0,012

<sup>a</sup> ANCOVA, V-TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, V-FA-EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

**Tabelle-A VII: Lipidparameter und atherogener Index der TAG-, der Placebo- und der EE-Gruppe zu t<sub>0</sub>, t<sub>3</sub> und t<sub>6</sub> (aufgeführt sind Mittelwerte ± Standardabweichung)**

		<b>TAG</b> <i>n</i> =34	<b>Placebo</b> <i>n</i> =35	<b>EE</b> <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
<b>TC</b> [mmol/l]	t <sub>0</sub>	6,13 ± 0,93	6,55 ± 0,98	6,13 ± 0,89	0,183	0,162	1,000
	t <sub>3</sub>	6,08 ± 1,07	6,54 ± 1,02	6,21 ± 1,10	0,204	0,411	0,876
	t <sub>6</sub>	6,08 ± 0,89	6,41 ± 0,91	6,16 ± 0,98	0,345	0,508	0,942
<b>LDL-C</b> [mmol/l]	t <sub>0</sub>	3,88 ± 0,84	4,10 ± 0,71	3,85 ± 0,78	0,512	0,398	0,987
	t <sub>3</sub>	3,76 ± 0,77	4,12 ± 0,91	3,86 ± 0,89	0,217	0,435	0,873
	t <sub>6</sub>	3,82 ± 0,63	4,03 ± 0,81	3,87 ± 0,80	0,535	0,663	0,969
<b>HDL-C</b> [mmol/l]	t <sub>0</sub>	1,53 ± 0,28	1,75 ± 0,43	1,55 ± 0,31	0,030	0,039	0,980
	t <sub>3</sub>	1,63 ± 0,43	1,69 ± 0,37	1,63 ± 0,39	0,802	0,780	1,000
	t <sub>6</sub>	1,58 ± 0,38	1,70 ± 0,36	1,58 ± 0,37	0,442	0,406	1,000
<b>TAG</b> [mmol/l]	t <sub>0</sub>	1,84 ± 0,83	1,51 ± 0,74	1,74 ± 1,00	0,292	0,534	0,880
	t <sub>3</sub>	1,53 ± 0,58	1,60 ± 0,70	1,58 ± 0,84	0,928	0,995	0,956
	t <sub>6</sub>	1,50 ± 0,56	1,52 ± 0,71	1,57 ± 0,77	0,991	0,944	0,893
<b>LDL-C / HDL-C</b>	t <sub>0</sub>	2,59 ± 0,64	2,42 ± 0,53	2,54 ± 0,50	0,443	0,669	0,915
	t <sub>3</sub>	2,39 ± 0,57	2,52 ± 0,68	2,49 ± 0,81	0,730	0,982	0,822
	t <sub>6</sub>	2,50 ± 0,51	2,44 ± 0,55	2,55 ± 0,65	0,931	0,740	0,929

<sup>a</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANOVA, Post Hoc Scheffé-Test, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

**Tabelle-A VIII: Absolute Differenzen der Serum-Lipidparameter der drei Untersuchungsgruppen zwischen  $t_0$  und  $t_3$  ( $\Delta t_3-t_0$ ) sowie zwischen  $t_0$  und  $t_6$  ( $\Delta t_6-t_0$ ), (angegeben sind jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Absolute Differenz		TAG <i>n</i> =34	Placebo <i>n</i> =35	EE <i>n</i> =39	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>
TC [mmol/l]	$\Delta t_3-t_0$	-0,05 $\pm$ 1,13	0,00 $\pm$ 1,04	0,08 $\pm$ 0,78	0,256	0,804	0,548
	$\Delta t_6-t_0$	-0,05 $\pm$ 0,80	-0,05 $\pm$ 0,80	0,03 $\pm$ 0,78	0,565	0,989	0,658
LDL-C [mmol/l]	$\Delta t_3-t_0$	-0,12 $\pm$ 0,76	0,02 $\pm$ 0,77	0,01 $\pm$ 0,65	0,179	0,676	0,419
	$\Delta t_6-t_0$	-0,06 $\pm$ 0,61	-0,07 $\pm$ 0,67	0,02 $\pm$ 0,63	0,595	0,922	0,625
HDL-C [mmol/l]	$\Delta t_3-t_0$	0,10 $\pm$ 0,35	-0,06 $\pm$ 0,38	0,08 $\pm$ 0,21	0,395	0,238	0,789
	$\Delta t_6-t_0$	0,05 $\pm$ 0,33	-0,06 $\pm$ 0,35	0,03 $\pm$ 0,19	0,833	0,625	0,788
TAG [mmol/l]	$\Delta t_3-t_0$	-0,31 $\pm$ 0,69	0,09 $\pm$ 0,55	-0,15 $\pm$ 0,57	0,056	0,139	0,349
	$\Delta t_6-t_0$	-0,34 $\pm$ 0,51 <sup>a</sup>	0,01 $\pm$ 0,38 <sup>b</sup>	-0,16 $\pm$ 0,77	0,010	0,496	0,267
LDL-C / HDL-C	$\Delta t_3-t_0$	-0,20 $\pm$ 0,49 <sup>a</sup>	0,10 $\pm$ 0,51 <sup>b</sup>	-0,05 $\pm$ 0,60	0,029	0,269	0,251
	$\Delta t_6-t_0$	-0,10 $\pm$ 0,52	0,02 $\pm$ 0,41	0,01 $\pm$ 0,44	0,614	0,956	0,397

<sup>a</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>b</sup> ANCOVA, EE-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

<sup>c</sup> ANCOVA, TAG-Gruppe vs. EE-Gruppe

# Lebenslauf

**Juliane Neubronner**

**Diplom-Biologin**

geboren am 17.02.1978

in Goslar

ledig

keine Kinder

## Berufserfahrung

seit 01/2011

Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS)

- Operative Projektleitung eines Forschungsprojektes zum Risiko verschiedener Behandlungsformen der Anämie bei Krebspatienten anhand von Sekundärdaten

- Mitarbeit in einem EU-Projekt zur Sicherheit nichtsteroidaler Antirheumatika (SOS)

04/2008 – 07/2010

Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Leibniz Universität Hannover Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung

- Organisation und Durchführung einer multizentrischen Interventionsstudie mit 150 Hyperlipidämie-Patienten

- Auswertung, Dokumentation und Publikation der Studiendaten

12/2007 – 03/2008

freie Mitarbeit als Naturwissenschaftslehrkraft bei „ACADOMIA“ in Frankfurt am Main

08/2007 – 09/2007

Mitarbeit bei der „Freien Demokratischen Schule Berlin e.V.“

08/2005 – 07/2007

Lehrerin für Biologie (Sekundarstufe I und II) und Erzieherin an der „Ecole d` Humanité“ (internationales Internat, Schweiz)

## Hochschulbildung

04/2004 – 06/2005

Diplomarbeit: Basalstoffwechsel und Körperzusammensetzung bei zergwüchsigen ENU-Mausmutanten

Abschluss: Diplom-Biologin (Note:1,1)

10/1999 – 03/2004

Studium an der Philipps-Universität Marburg, Studienschwerpunkte: Tierphysiologie, Zoologie, Entwicklungsbiologie, Philosophie

10/1998 – 09/1999

Studium an der Philipps-Universität Marburg: Biologie und Philosophie auf Lehramt (L3)

04/1998 – 09/1998

Studium der Philosophie, Musikwissenschaften, Kunstgeschichte (Magister), Philipps-Universität Marburg

## Schulbildung

08/1984 – 06/1997

Grundschule, Orientierungsstufe, Gymnasium (Goslar);

Abschluss: Abitur



## Publikationen

Schuchardt JP, **Neubronner J**, Kressel G, Merkel M, von Schacky C, Hahn A. Moderate doses of EPA and DHA from re-esterified triacylglycerols but not from ethyl-esters lower fasting serum triacylglycerols in statin-treated dyslipidemic subjects: Results from a six month randomized controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85:381–386.

Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, **Neubronner J**, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations--a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis* 2011; 10:145.

**Neubronner J**, Schuchardt JP, Kressel G, Merkel M, von Schacky C, Hahn A. Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:247–254.

Schuchardt JP, **Neubronner J**, von Schacky C, Hahn A (2010): Enhanced EPA/DHA incorporation in erythrocyte membranes in response to long-term omega-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides vs. ethyl-esters. 9th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids & Lipids, May 29 - June 2, 2010, Maastricht, The Netherlands

Meyer C, **Neubronner J**, Rozman J et al. Expanding the body mass range: Associations between BMR and tissue morphology in wild type and mutant dwarf mice (David mice). *J Comp Physiol B* 2007; 177:183–192.

## Danksagung

Ich danke herzlich

Herrn Prof. Dr. Andreas Hahn für die Überlassung des interessanten Themas sowie sein entgegengebrachtes Vertrauen und die Unterstützung bei der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. Ralf Günter Berger für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens,

Herrn Prof. Dr. Gerd Naumann dafür, dass er sich bereit erklärt hat, den Prüfungsvorsitz für die Disputation zu übernehmen,

Herrn Prof. Dr. Clemens von Schacky und Herrn PD Dr. Martin Merkel für die Kooperation bei der Durchführung der Studie und der Publikation von Studiendaten.

Herrn Dr. Norman Bitterlich und Frau Ulrike Kuhn danke ich für die Unterstützung in statistischen Fragen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Jan Philipp Schuchardt für vielfältige Unterstützung von Beginn bis zum Abschluss meiner Arbeit; für die Hilfe bei der Planung und die tatkräftige Mithilfe bei der Durchführung der Studie, für hilfreiche Fachgespräche, die gemeinsame Publikation von Studienergebnissen und nicht zuletzt für die konstruktive Kritik und die sorgfältige Durchsicht meiner Dissertationsschrift.

Ich danke herzlich Frau Dr. Gaby Kressel für die Mithilfe bei der Planung und Durchführung der Studie, das hilfsbereite Beantworten unzähliger Fragen sowie ihre Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Frau Dr. Janina Willers danke ich unter anderem für ihre große Hilfsbereitschaft, ihr Mitdenken und ihre herzliche Art.

Simone Schmidt danke ich für die vielfältige Unterstützung in einer für mich phasenweise ganz schweren Zeit,

Katrin Kaiser und Laura Termeer für die Versorgung mit Literatur, die Dateneingabe, die Begleitung nach und Mithilfe in Hamburg und für vielfältige weitere Unterstützungen.

Frau Heike Kohrs und Frau Gudrun Gläser danke ich für die Aufbereitung der Proben,

Wiebke Baumgärtel für die Korrektur meines Ergebnisteiles und Frau Dr. Heike Gerds für den Review meines Abstracts,

Stefanie, Matthias, Anja, Antje, Thamar, Inga, Till, Jan, Alex, Dominik, Robert und allen weiteren Personen, die durch ihre Hilfe einen Beitrag zum Gelingen der Studie beigetragen haben.

Für die Möglichkeit, die Infrastruktur des Institutes für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung nutzen zu dürfen, bedanke ich mich ebenfalls an dieser Stelle.

Christian Engel, Karin und Reinhard Neubronner danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen meines Manuskriptes und vor allem für die seelische und moralische Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit.

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, Juliane Neubronner, dass ich die Dissertationsschrift

**„Einfluss von omega-3 Fettsäuren in Form von Triacylglyceriden und Ethylestern auf den Omega-3 Index und Parameter des Lipidstoffwechsels bei Hyperlipidämie-Patienten“**

selbständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie die zur Hilfeleistung herangezogenen Institutionen vollständig angegeben habe.

Die Dissertation wurde noch nicht als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover im März 2012