

**Abschlussbericht der Studie**

**Rapsöl zur entzündungshemmenden Ernährung  
Untersuchungen zur quantitativen Umwandlung der  
 $\alpha$ -Linolensäure in Eicosapentaensäure und deren Wirkung  
auf das Entzündungsgeschehen bei Patienten mit  
rheumatoider Arthritis**

**Olaf Adam, Carolin Schnurr**

**Klinikum der Universität München – Innenstadt, Walther-Straub-Institut,  
Goethestrasse 33, 80336 München**

## 1. Einleitung

Die Supplementierung mit Fischölfettsäuren bewirkt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Abnahme der Entzündungsreaktion ( 4, 7, 13, 15, 23, 26, 27, 38, 39). In Deutschland wird wenig fettreicher Fisch verzehrt, der die wichtigste Quelle der entzündungshemmenden, mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) darstellt (6). Viele Personen lehnen den Fischverzehr ab, so dass die Möglichkeit, mittels  $\alpha$ -Linolensäurereicher Speiseöle, im Menschen die Bildung von EPA zu bewirken, sehr interessant erscheint.

Der Verzehr von fischreicher Kost mit einem hohen Anteil an Omega-3 Fettsäuren ist positiv mit cardiovasculärer und neuropsychiatrischer Gesundheit korreliert (24, 31, 52). Der hohe Anteil maritimer Nahrungsmittel in der Kost traditionell lebender Japaner und Grönlandeskimos bewirkt, dass die Anteile dieser sehr langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Plasma- und Gewebslipiden hoch sind. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die sehr langkettigen Fischölfettsäuren die entzündungsfördernde Arachidonsäure (AA) aus den Körperlipiden verdrängen (1, 2, 14). In der Literatur wird neben der absoluten Menge der Fischölfettsäuren auch die Relation zwischen AA und EPA für das Ausmaß der Wirkung verantwortlich gemacht (16, 33, 45). Dieser AA-EPA-Quotient beträgt bei Japanern 1.7 und bei den Grönlandeskimos 0,14 (55). In den Industrienationen, wie auch in Deutschland, liegt dieser Quotient bei 10 oder darüber (41).

Der menschliche Körper kann aus  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) die entzündungshemmende EPA bilden (11). In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben über die Umwandlungsrate der ALA in die EPA, die entsprechend dem Versuchsansatz und der verwendeten Methode differieren. Die meisten Untersuchungen wurden an isolierten Systemen (37) oder mit Isotopentechnik durchgeführt (21). Die nationalen und internationalen Gesellschaften für Ernährung stimmen in ihren Empfehlungen für einen wünschenswerten n-6/n-3-Quotienten in der Kost nicht überein, es werden Werte zwischen 6:1 und 2:1 empfohlen (5). Bei diesen Empfehlungen wird in der Regel nicht zwischen der Zufuhr der C-18,n-3- und C-20,n-3-Fettsäuren unterschieden. Eine vergleichbare Wirksamkeit der  $\alpha$ -Linolensäure und der EPA wird angezweifelt (52).

Hochwertige Pflanzenöle, wie Raps- oder Leinöl, sind gute Quellen für die ALA. Gerade in den letzten Jahren ist die Verwendung von Rapsöl bei der Speisenzubereitung in Deutschland gestiegen und stellt somit eine zusätzliche Möglichkeit für die Versorgung mit n-3 Fettsäuren dar.

Mit dieser Studie soll untersucht werden, ob die mit Fischöl erreichte Konzentration der EPA in den Cholesterinestern (CE) des Plasmas von Patienten mit rheumatoider Arthritis durch ALA aufrechterhalten werden kann.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

An der Studie nahmen 33 Patienten (4 männlich, 29 weiblich) zwischen 36 und 79 Jahren teil mit einer, nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), gesicherten Rheumatoiden Arthritis (RA). Die Patienten hatten bereits über mindestens drei Monate eine anti-inflammatorische Ernährung nach den Empfehlungen der DGE (DGE-Standard) eingehalten und damit einen AA/EPA-Quotienten, der unter dem in Deutschland üblichen von  $>10$  lag.

Die 33 am Versuch teilnehmenden Patienten wurden nach Alter und Body-Mass-Index stratifiziert und randomisiert einer Versuchsgruppe (ALA-Gruppe) oder einer Kontrollgruppe (EPA-Gruppe) zugeteilt. Gegen die Untersuchungen wurden von der zuständigen Ethikkommission keine Einwände erhoben.

### **2.2 Versuchsdurchführung (Abb. 1)**

Die Patienten erhielten zu Beginn eine ausführliche Ernährungsberatung, bei der ihr Wissen bezüglich einer entzündungshemmenden Ernährung geprüft und ihnen gegebenenfalls vermittelt wurde. Dann wurde ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Vor der Randomisierung wurden die Basisuntersuchung, die Blutabnahmen für die Routine- und die Versuchsparameter durchgeführt und ein Food

Frequency Table ausgewertet, um die Adhärenz zur entzündungshemmenden Ernährung zu bestätigen und ungewöhnliche Ernährungsformen auszuschließen.

Nach der Zuteilung zu den Gruppen erhielten die Patienten die Studienunterlagen, die über den Studienablauf informierten und Protokollbögen für das 3-Tage Ernährungs- und Beschwerdenprotokoll (Anlage 1 und 2). In monatlichen Abständen wurden die Patienten zu Kontrolluntersuchungen einbestellt (Abb. 2).

## **2.3 Einschluss- Ausschluss- und Abbruchkriterien**

### *Einschlusskriterien*

Patienten mit definitiver rheumatoider Arthritis bei denen keine Ausschlusskriterien vorliegen, die über mindestens drei Monate unter einer konstanten Zufuhr der mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Rahmen einer anti-inflammatorischen Ernährung sind und ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben.

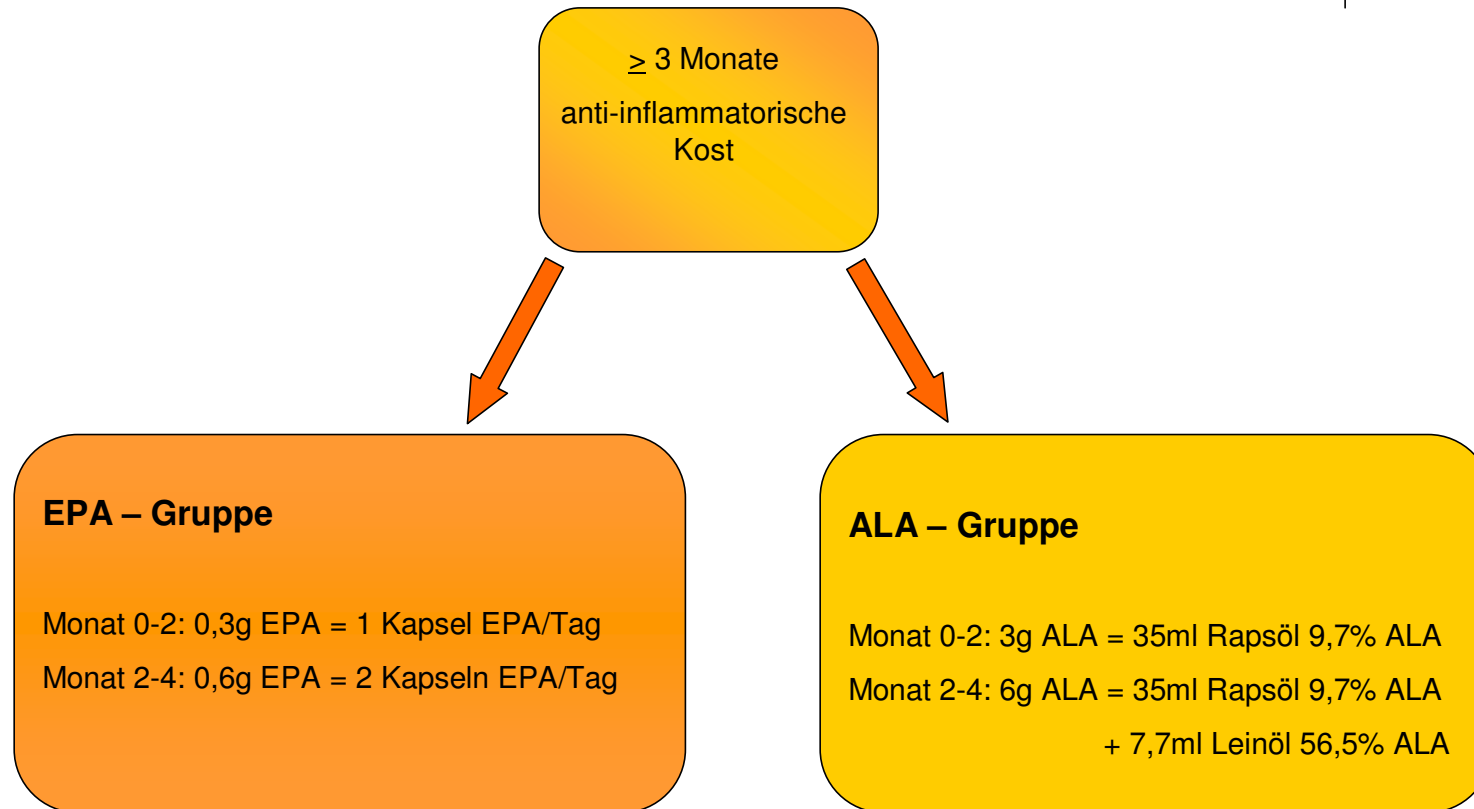
### *Ausschlusskriterien*

Verweigerung der schriftlichen Zustimmung durch den Patienten, Patienten mit erheblichen Bewusstseinsstörungen, Patienten unter nicht zugelassenen Arzneimitteln oder Arzneimitteln die zu Inappetenz und gastrointestinalen Störungen führen, Patienten mit Störungen der Fettverdauung, Patienten mit Alkohol- oder Medikamentenabusus.

### *Abbruchkriterien*

Abbruchkriterien waren der Widerruf der Versuchseinwilligung durch den Patienten, eine schwerwiegende gastrointestinale interkurrierende Erkrankung, die Nicht-Compliance zum Versuchsprotokoll, ein Wechsel in der Basistherapie, die Einnahme von unbekanntem Medikamenten oder eine intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden.

# Abb. 1: Studienaufbau



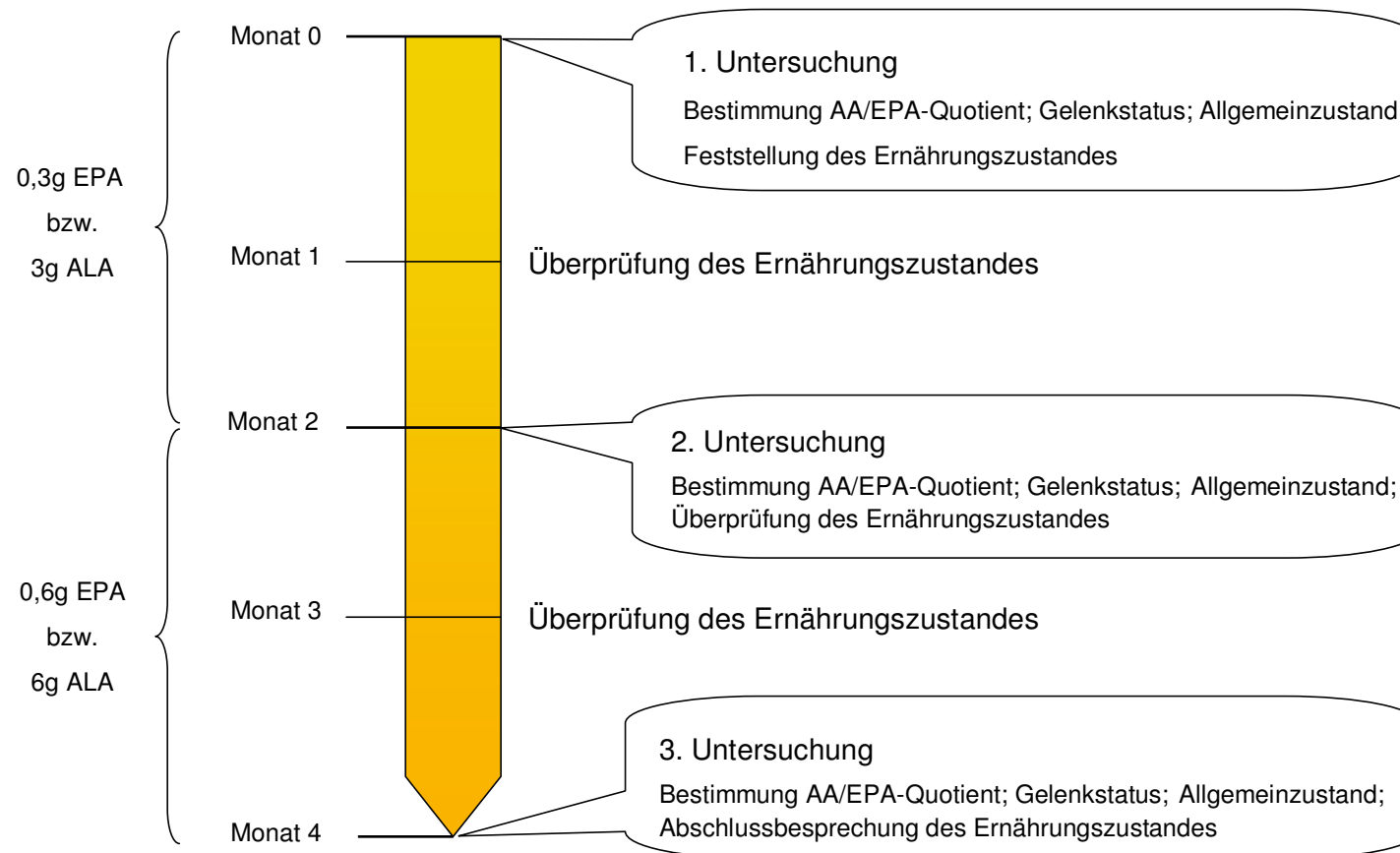
## 2.4 Ernährung

Während der 4-monatigen Studiendauer fanden monatlich ein Ernährungsupdate und an jedem zweiten Termin eine klinisch-rheumatologische Untersuchung statt (Abb. 2). Die Verzehrsgewohnheiten der Patienten wurden zu Beginn der Studie mit einem Food-Frequency-Table erfasst. Im Rahmen des monatlichen Updates führten die Patienten ein 3-Tages-Ernährungsprotokoll.

Die ALA-Gruppe ersetzte in den ersten zwei Monaten täglich 35 g ihres Nahrungsfettes mit 35 g Rapsöl, während der Monate 3 und 4 erhielten sie zusätzlich unter isokalorischen Bedingungen 7,7 g Leinöl/Tag. Die Teilnehmer an der ALA-Gruppe erhielten ein Rezeptbuch für mögliche Verwendungen des Raps- und Leinöls in der Küche. Beide Öle wurden von einer Charge gekauft und bei – 20° gelagert, so dass während der gesamten Versuchsdauer Rapsöl mit einem Gehalt von 9,7% ALA und Leinöl mit einem Gehalt von 56,5% ALA verwendet wurde. Mit der gegebenen Menge an Öl erhielten die Versuchspersonen während der ersten zwei Monate 3 g/Tag ALA und während der Monate 3 und 4 6 g/Tag ALA. Die Personen der EPA-Gruppe erhielten während der ersten zwei Monate eine Kapsel des Präparates EPAMAX mit einem Gehalt an EPA von 0,3 g. Während der Monate 3 und 4 steigerte diese EPA-Gruppe die tägliche Dosis der EPA auf 0,6 g, entsprechend 2 Kapseln pro Tag.

Zu Beginn des Versuches erhielten die Patienten eine umfangreiche Ernährungsberatung, bei der sichergestellt wurde, dass keine zusätzlichen Nährstoffe zum Verzehr gelangten, die EPA enthielten. Besonders wurden sie auf Lebensmittel hingewiesen, die eventuell mit Omega-3 Fettsäuren angereichert sein könnten, wie spezielles Omega-3 Brot, Omega-DHA-Eier, angereicherte Mayonnaisen, Margarine oder Getränke. Fette und mittelfette Fische (Hering, Thunfisch, Lachs, Makrele, Sardine, Sardelle, Forelle, Heilbutt, Rotbarsch, Goldbarsch und Karpfen) waren vom Verzehr ausgeschlossen. Da in allen grünen Gemüsen ALA enthalten ist, konnte diese nicht vom Verzehr ausgeschlossen werden. Jedoch erhielten die Teilnehmer Richtlinien über ALA-reiche Produkte, wie Walnüsse und Leinsamen. Somit konnte die Zufuhr der ALA mit der Nahrung auf Werte unter 1g/Tag begrenzt werden. Die EPA-Gruppe musste außerdem auf den Gebrauch von Rapsöl und anderen ALA-reichen Ölen verzichten. Für die Speisenzubereitung wurde den Teilnehmern der EPA-Gruppe ein raffiniertes Olivenöl mit einem Gehalt von 0,6% ALA ausgehändigt.

## Abb. 2: Studienablauf



## **2.5 Klinische Untersuchung**

Die folgenden Parameter wurden bei der Basisuntersuchung und den Folgeuntersuchungen während der 4-monatigen Versuchsperiode erhoben (Abb. 2): Mittels evaluierter Fragebögen erfolgte die Abschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den Arzt (physician's and patient's global assessment of disease activity). Für die Einschätzung der Schmerzintensität durch den Patienten wurde eine 10 cm visuelle Analogscala (0=ohne, 10=sehr starke Schmerzen) verwendet, die Messung der Griffstärke erfolgte mit einem Vigorimeter an beiden Händen, wobei der höchste Wert von drei Versuchen zur Auswertung kam. Die Dauer der Morgensteife wurde entsprechend der Einschätzung durch den Patienten notiert. Vor dem Besuch füllte der Patient einen standardisierten Fragebogen zur Erfassung der Alltagsaktivitäten aus (Health Assessment Questionnaire) (50). Die Zahl der geschwollenen Gelenke wurde mittels des ACR-66 erhoben, der die Hüftgelenke ausschließt, der ACR 68 joint count for tenderness wurde für die Ermittlung der schmerzhaften Gelenke (einschließlich beider Hüftgelenke) verwendet. (47). Zur präziseren Klassifizierung der Krankheitsaktivität erfolgte die Skalierung für die Schwellung und den Druckschmerz der Gelenke auf einer Skala von 0 (ohne Befund) bis 3 (extreme Schmerzen bzw. starke Schwellung)

## **2.6 Laborchemische Methoden**

Die Bestimmungen erfolgten aus Nüchternplasma, das den Teilnehmern morgens aus einer Cubitalvene abgenommen wurde. Die Bestimmungen des klinischchemischen Labors erfolgten aus Heparinplasma, zur Bestimmung der BKS wurde Citrat-Blut verwendet. Alle Parameter wurden auf dem Laborautomaten Cobas Integra 800 von Roche bei einer Temperatur von 37°C mit Reagenzien der Firma Roche bestimmt.

Die hämatologischen Parameter wurden in EDTA-Vollblut mittels dem Laborautomaten SE 9000 von Sysmex mit Reagenzien von Sysmex bei Raumtemperatur gemessen.

Die Bestimmung des AA/EPA-Quotienten erfolgte aus 10 ml Heparinblut nach beschriebener Methode (4a). Aus 2 ml Plasma wurde ein Folch-Sperry-Extrakt für die



Lipidanalytik hergestellt. Zunächst wurden dünnschichtchromatographisch die CE isoliert. Nach Extraktion und Umesterung erfolgte die gaschromatographische Bestimmung der Fettsäuren mittels eines Hewlett Packard 5890 Serie II Gaschromatographen, der mit einem Split-Kapillar-Einlasssystem, einem Flammenionisationsdetektor (FID) und einer HP-Fused-Silica-Kapillarsäule (Hewlett Packard crosslinked FFAP 50m x 0,32mm x 0,52µm, beschichtet mit Polyethylenglycol) ausgerüstet war. Als Trägergas diente Helium mit einer Flussrate von 25 ml/min, als Injektortemperatur wurden 220°C und als Detektortemperatur 300°C gewählt. Die Messungen erfolgten mittels eines Temperaturprogramms das mit 180°C für 2 Minuten begann und dann um 2°C/min bis zu einer Endtemperatur von 230°C gesteigert wurde. Die Analysenzeit betrug 40 Minuten. Die Aufzeichnungen erfolgten mit einem Hewlett Packard 3396 Serie II Integrator. Zur Identifizierung der Fettsäuren wurden käufliche Standards verwendet, die Quantifizierung erfolgte mittels der area percent-Methode. Aus den prozentualen Anteilen der Arachidon- und Eicosapentaensäure wurde der AA/EPA-Quotient berechnet.

### **3. Ergebnisse**

Die anthropometrischen Daten der 31 Versuchsteilnehmer sind in Tab. 1 dargestellt. Es bestanden hinsichtlich Größe, Gewicht und BMI keine statistisch signifikanten Unterschiede. Von den ursprünglich 33 Patienten mussten 2 aus gesundheitlichen Gründen (1x Stenting von Coronararterien, 1x Gastroenteritis) die Studie abbrechen. Die restlichen 31 Patienten haben die Studie erfolgreich abgeschlossen.

Bei den monatlichen Konsultationen konnten keine unerwünschten Wirkungen durch die verwendeten Öle und Kapseln festgestellt werden. Mithilfe der bei Studienbeginn ausgeteilten Handouts gelang es den Teilnehmern sehr gut, das Leinöl und Rapsöl unter isokalorischen Bedingungen in die tägliche Kost einzubauen.

**Tab 1:** anthropometrische Daten

	ALA-Gruppe (n=16)	EPA-Gruppe (n=15)
Größe [m]	1,65 ± 0,08	1,69 ± 0,1
Gewicht [kg]	66,85 ± 14,3	66,13 ± 11,14
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,6 ± 4,7	23,06 ± 2,25
Geschlecht [m/w]	0/18 (2 Abbrecher)	4/11

### 3.1 Nährstoffaufnahme

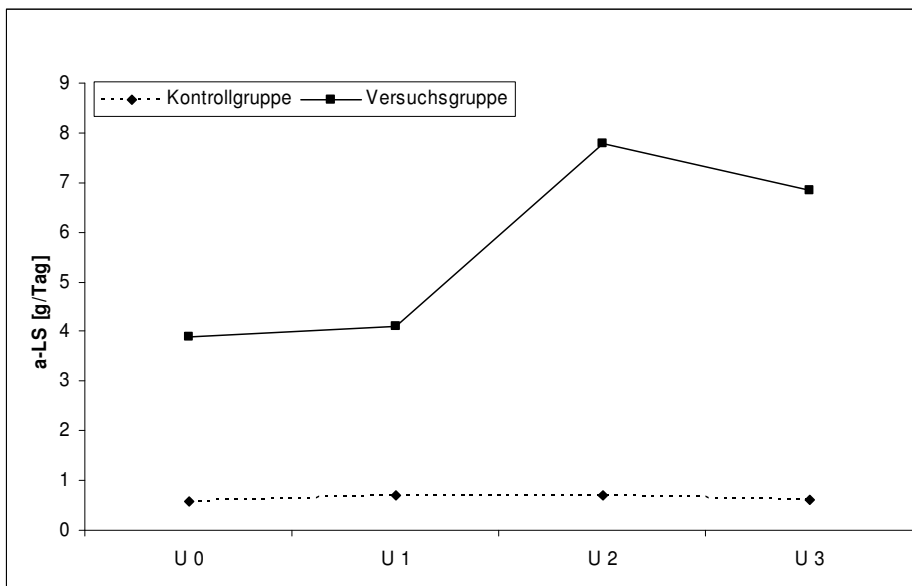
Die Daten der Nährstoffzufuhr sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Aus den monatlich abgegebenen Ernährungsprotokollen über jeweils drei relevante Tage ergab sich eine Kalorienzufuhr von 1583 – 1822 kcal in der EPA-Gruppe und von 1696 – 1796 kcal in der ALA-Gruppe. Da die Versuchspersonen keinen entsprechenden Gewichtsverlust aufwiesen, muss von einem gewissen Underreporting ausgegangen werden. Entsprechend den Ernährungsprotokollen hatten die Versuchspersonen eine Eiweißzufuhr zwischen 61 g/Tag und 77 g/Tag, eine Fettzufuhr zwischen 65 g/Tag und 81 g/Tag, eine Kohlenhydratzufuhr zwischen 169 g/Tag bis 220 g/Tag. Zwischen der EPA- und ALA-Gruppe fanden sich bei den Makronährstoffen keine signifikanten Unterschiede.

Die Linolsäurezufuhr war in der EPA-Gruppe mit 4,29 g/Tag bis 6,08 g/Tag statistisch signifikant höher als in der ALA-Gruppe, die infolge der Verwendung von Rapsöl eine Zufuhr der Linolsäure zwischen 12,61 g/Tag und 14,14 g/Tag hatten.

Entsprechend war in der EPA-Gruppe die Zufuhr der ALA mit 0,58 g/Tag bis 0,70 g/Tag statistisch hoch signifikant niedriger als in der ALA-Gruppe, deren Teilnehmer in den ersten beiden Monaten eine tägliche ALA-Zufuhr zwischen 3,9 g/Tag und 4,10 g/Tag hatten und durch die Verwendung von zusätzlich 7,7 g Leinöl die ALA-Zufuhr auf 6,83 bis 7,79 g/Tag steigerten (Tabelle 2, Abbildung 3).

**TAB 2:** Nährstoffzufuhr [MW  $\pm$  SD]

	ALA-Gruppe		EPA-Gruppe	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
kcal	1752 $\pm$ 302	1643 $\pm$ 242	1738 $\pm$ 520	1542 $\pm$ 294
EW	66 $\pm$ 18	57 $\pm$ 16	66 $\pm$ 18	59 $\pm$ 13
Fett	76 $\pm$ 13	79 $\pm$ 13	70 $\pm$ 22	63 $\pm$ 18
KH	176 $\pm$ 56	160 $\pm$ 39	220 $\pm$ 64	188 $\pm$ 51
LA	13 $\pm$ 6	13 $\pm$ 5	4 $\pm$ 3,9	5 $\pm$ 3
ALA	4 $\pm$ 0,7	7 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2
AA	0,04 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,06	0,08 $\pm$ 0,1
EPA	0,02 $\pm$ 0,02	0,009 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,2	0,03 $\pm$ 0,08



**Abb. 3:** Zufuhr der ALA während des 4-monatigen Untersuchungszeitraums in der EPA - und ALA-Gruppe

### 3.2 Klinische Parameter

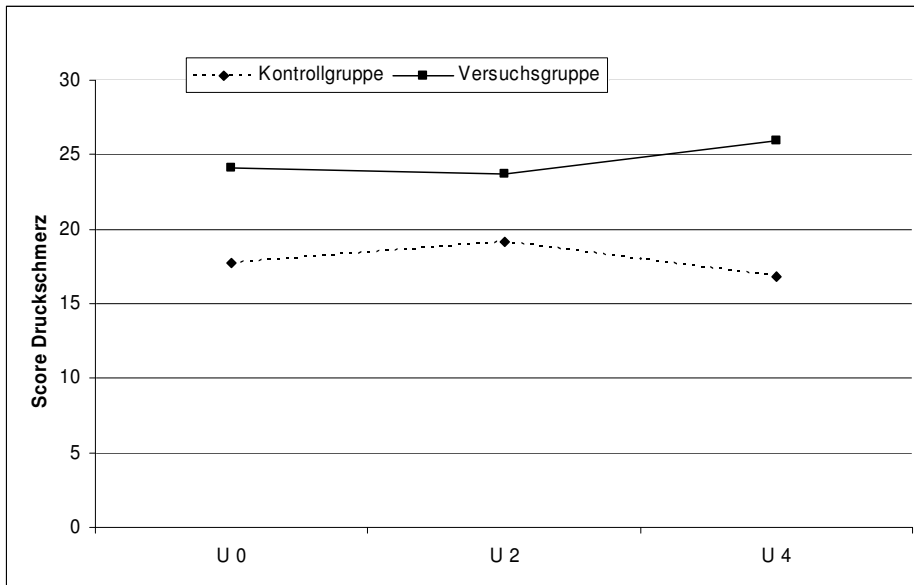
Alle Versuchspersonen befanden sich bereits seit mehreren Jahren auf einer anti-inflammatorischen Ernährung. Deshalb waren klinische Änderungen im Krankheitsbild eigentlich nicht zu erwarten.

Die Stratifizierung erfolgte nach anthropometrischen Daten und deshalb unterschied sich die ALA-Gruppe von der EPA-Gruppe hinsichtlich der Krankheitsaktivität. 9 von 15 Patienten (60%) der EPA-Gruppe waren in ihren täglichen Aktivitäten nicht eingeschränkt, in der ALA-Gruppe traf dies nur auf 5 von 18 Patienten (28%) zu. Zudem befanden sich die beiden Patienten mit der stärksten Einschränkung, die keine Tätigkeit ohne Schmerzen bzw. ohne Hilfsmittel verrichten konnten, ebenfalls in der ALA-Gruppe (Tab. 3).

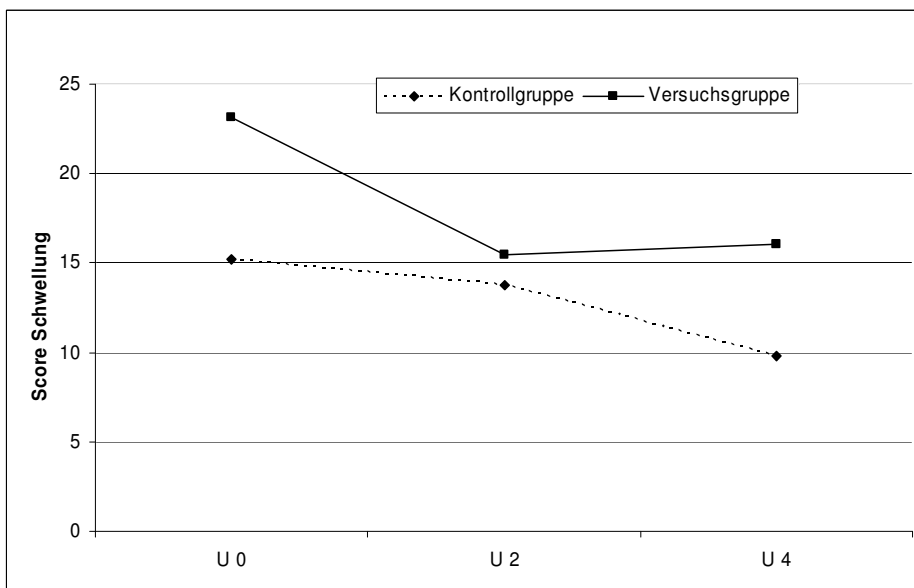
**Tab. 3:** Anzahl der Alltagsfunktionen, die ohne Schmerzen verrichtet werden können

Tätigkeiten ohne Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Kontrollgruppe				1									1	2	1	1	9
Versuchsgruppe	2	1											1	1	5	3	5

Eine statistisch signifikante Verbesserung ergab sich in der ALA-Gruppe hinsichtlich des Scores der geschwollenen Gelenke und in der EPA-Gruppe bezüglich der Zahl und dem Score der geschwollenen Gelenke (Abb.4 und 5). Beim Vergleich der Werte zu Beginn und am Ende der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Morgensteife, der Vigorimetermessung (rechte und linke Hand) sowie für die Evaluierung mittels der globalen Einschätzung der Krankheitaktivität durch den Arzt und den Patienten sowie die Einschätzung der Schmerzen mittels der visuellen Analogskala.



**Abb. 4:** Veränderung des Score Druckschmerz in der EPA- und ALA-Gruppe



**Abb. 5:** Veränderung des Score Schwellung in der EPA- und ALA-Gruppe

Die rechte und linke Handkraft blieb in beiden Gruppen weitgehend gleich (EPA-Gruppe U0/U4: rechts 73mmHg/74 mmHg, links 69 mmHg/74 mmHg; ALA-Gruppe: U0/U4: rechts 48 mmHg/47 mmHg, links 50 mmHg/50 mmHg), wobei die Handkraft der EPA-Gruppe um ca. 20 mmHg höher war.

Die Patienten der EPA-Gruppe wurden zu Beginn der Studie mit 1,9 zwischen „beschwerdefrei“ und „leicht eingeschränkt“ funktionell eingestuft und konnten am Ende

der Studie mit 1,67 eine leichte Besserung aufzeigen. In der ALA-Gruppe wurden die Patienten bei Studienbeginn mit 2 „leicht eingeschränkt“ funktionell eingestuft und wiesen am Ende der Studie mit einer Einstufung von 2,13 eine leichte Verschlechterung auf.

Auch in der globalen Beurteilung des Patienten wurde in der ALA-Gruppe eine Verschlechterung vermerkt (U0 2,06/ U4 2,22), wohingegen in der EPA-Gruppe eine Verbesserung verzeichnet werden konnte (U0 1,9/ U4 1,7).

Zu Beginn der Studie stuften die Patienten der EPA-Gruppe ihr individuelles Schmerzempfinden bei 20,7 % ein, die Patienten der ALA-Gruppe stuften sich mit 28% etwas höher ein. Die EPA-Gruppe hatte am Ende der Studie mit 23,1% einen leichten Anstieg des individuellen Schmerzempfindens, wohingegen der Schmerz in der ALA-Gruppe mit 28,4% nur gering vom Anfangswert abweicht (Tab. 4).

**Tab. 4:** Mittelwerte des individuellen Schmerzempfindens in % während des Untersuchungszeitraumes

individueller Schmerz in %	U 0	U 1	U 2	U 3	U 4
Kontrollgruppe	20,7	20,9	20,5	20,12	23,1
Versuchsgruppe	28,0	31,1	31,2	25,6	28,4

Bei der körperlichen Fitness stuften sich die Patienten der EPA-Gruppe auf einer Skala von 0 (0% fit) bis 10 (100% fit) im Mittel bei 62,7% ein, die Patienten der ALA-Gruppe lagen bei 67,4% körperlicher Fitness.

### 3.3 Laborparameter

Das Ergebnis der Laboruntersuchungen ist in Tab. 5 dargestellt. Beim Vergleich der Werte zu Beginn und am Ende der Studie ergaben sich nur für die Cholesterinwerte der Teilnehmer in der ALA-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der EPA-Gruppe kam es unter der erhöhten Zufuhr der ALA zu einer Abnahme des Gesamtcholesterins von im Mittel  $227 \pm 47$  auf  $202 \pm 41$  mg/dl. Auch das LDL- Cholesterin änderte sich in der ALA-Gruppe signifikant von  $136 \pm 39$  auf  $108 \pm 32$ .

**Tab 5:** Ergebnisse des Routinelabors [MW  $\pm$  SD]

	ALA-Gruppe (n=15)		EPA-Gruppe (n=16)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Natrium	142 $\pm$ 3	140 $\pm$ 2,6	141 $\pm$ 2	140 $\pm$ 2,6
Kalium	4,2 $\pm$ 0,5	4 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,3	4 $\pm$ 0,4
Kreatinin	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,1
Harnstoff	12,4 $\pm$ 4	13 $\pm$ 3,2	14 $\pm$ 3	15 $\pm$ 3,2
Cholesterin	227 $\pm$ 47	202 $\pm$ 41	226 $\pm$ 45	220 $\pm$ 40
LDL	136 $\pm$ 39	108 $\pm$ 32	131 $\pm$ 40	126 $\pm$ 39
HDL	63 $\pm$ 16	68 $\pm$ 21	69 $\pm$ 25	71 $\pm$ 22
Harnsäure	4,2 $\pm$ 1	4,4 $\pm$ 1,2	5 $\pm$ 1	5 $\pm$ 1
Kalzium	2,4 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,8
Eisen	81 $\pm$ 32	75 $\pm$ 30	99 $\pm$ 42	99,5 $\pm$ 42
Ferritin	98 $\pm$ 82	240 $\pm$ 72	121 $\pm$ 140	121 $\pm$ 163
Gesamteiweiß	7,3 $\pm$ 0,4	7,2 $\pm$ 0,4	7,3 $\pm$ 0,4	7,3 $\pm$ 0,3
Albumin	4,2 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,3	4 $\pm$ 0,4
CRP	0,7 $\pm$ 0,9	0,8 $\pm$ 1,3	0,4 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,6
Leukozyten	6,6 $\pm$ 2,4	6,3 $\pm$ 2	6,7 $\pm$ 2,5	7,3 $\pm$ 2,5
Hämoglobin	13,3 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1,5	13,6 $\pm$ 1,2	13 $\pm$ 1,4
Thrombozyten	247 $\pm$ 41	246 $\pm$ 54	264 $\pm$ 35	263 $\pm$ 38
BKS 60	14 $\pm$ 19	20 $\pm$ 37	10 $\pm$ 8	11 $\pm$ 6

#### 4. Veränderungen des Fettsäureprofils in der ALA und EPA-Gruppe

Die prozentuale Verteilung der Fettsäuren in den CE des Plasma ist in Tabelle 6 dargestellt. Beim Vergleich der Ausgangswerte mit den nach 4 Monaten gemessenen prozentualen Anteilen der ALA in den Fettsäuren der CE wird in der ALA-Gruppe ein Anstieg von  $0,88 \pm 0,3$  (Beginn) auf  $0,99 \pm 0,5$  (nach 4 Monaten) beobachtet.

Die prozentualen Anteile der AA waren  $5,4 \pm 1,5$  zu Beginn der Studie und  $5,3 \pm 1,1$  am Ende der Studie nach 4 Monaten. Die EPA verminderte sich nach 2 Monaten in der ALA-Gruppe von durchschnittlich  $2 \pm 1,2$  auf  $1,3 \pm 0,4$  (nach 2 Monaten) und  $1,4 \pm 0,6$  (nach 4

Monaten). In diesem Zeitraum kam es in der ALA-Gruppe zu einem Anstieg des AA/EPA-Quotienten von 3,9 auf 4,6 nach 2 Monaten. Nach 4 Monaten verminderte sich der Quotient auf 3,87.

In der EPA-Gruppe war nach 4 Monaten ein Anstieg der EPA in den CE des Plasmas von  $1,9 \pm 0,9$  auf  $2,5 \pm 0,8$  zu beobachten. Gleichzeitig verringerten sich die prozentualen Anteile der AA von  $5,9 \pm 1,7$  auf  $5,7 \pm 2$  nach 4 Monaten. Hierdurch verringerte sich der AA/EPA-Quotient von  $3,9 \pm 3$  auf  $2,65 \pm 1,75$  (Tab. 5).

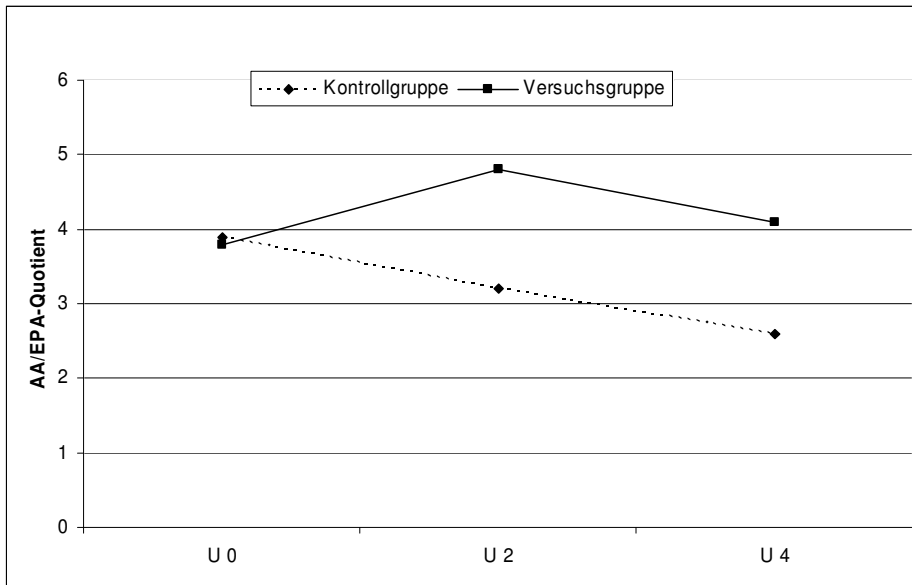
Die Anfangswerte des AA/EPA-Quotienten waren in der ALA-Gruppe  $3,9 \pm 2$  und in der EPA-Gruppe mit  $3,9 \pm 3$  fast gleich.

**Tab 5:** Prozentuale Verteilung der Fettsäuren in den CE

	ALA-Gruppe			EPA-Gruppe		
	Beginn	2 Monate	4 Monate	Beginn	2 Monate	4 Monate
ALA	$0,88 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,2$	$0,99 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,2$
EPA	$2 \pm 1,2$	$1,3 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,9$	$2,5 \pm 0,8$
AA	$5,4 \pm 1,5$	$5,6 \pm 1,7$	$5,3 \pm 1,1$	$5,9 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,8$	$5,7 \pm 2$
AA/EPA	$3,9 \pm 2$	$4,6 \pm 1,4$	$3,87 \pm 1,5$	$3,9 \pm 3$	$3,2 \pm 1,3$	$2,65 \pm 1,8$

Der AA/EPA-Quotient beider Gruppen ist zu Beginn der Studie vergleichbar hoch (EPA-Gruppe 3,9; ALA-Gruppe 3,8). Im Laufe der Studie ist in der EPA-Gruppe eine stetige Besserung des Quotienten auf 2,6 bei Studienende zu beobachten, in der ALA-Gruppe verschlechtert sich der Quotient auf 4,1 (Abb.6).





**Abb. 6:** Verlauf des AA/EPA-Quotienten in der EPA- und ALA-Gruppe

## 5. Diskussion

$\alpha$ -Linolensäure ist der Präkursor der EPA, deren Biosynthese in allen Tieren, nicht jedoch in Pflanzen, die der Ernährung dienen, möglich ist. In einer randomisierten, doppel-blinden Studie an 56 Teilnehmer bewirkte die Supplementierung mit täglich 3 g ALA einen Anstieg der ALA in den Fettsäuren des Plasma um 60% (32). Hussein et al (34) beobachteten durch eine Zufuhr von 17 g ALA pro Tag in den Phospholipiden des Plasma einen Anstieg der ALA auf das dreifache und der EPA auf das doppelte des Ausgangswertes. Bei unserem Versuch beobachteten wir unter täglich 3 g ALA keinen Anstieg der ALA in den CE des Plasma, während die tägliche Zufuhr von 6 g ALA zu einem prozentualen Anstieg von  $0,8 \pm 0,2$  auf  $0,99 \pm 0,5$  (23%) der Gesamtfettsäuren in den CE des Plasma führte. Dieser vergleichsweise geringe Anstieg ist möglicherweise durch die bei unseren Patienten bereits erhöhte Zufuhr der ALA bedingt.

Untersuchungen zur Bioconversion von ALA in EPA und DHA wurden mit Ernährungsstudien unter Zufuhr von ALA oder durch Isotopenuntersuchungen mit stabil markierter ALA durchgeführt (34 , 44 , 51). Untersuchungen mit stabilen Isotopen haben

den Nachteil, dass immer nur eine Augenblickssituation zum Zeitpunkt der Untersuchung erfasst wird (40) und die Berechnung auch über Compartmentmodelle unsicher ist (42). Entsprechend finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zu der Umwandlungsrate zwischen  $17.3 \pm 12.8$  Prozent (21) und  $<0.02\%$  (27, 42, 49). Diese Untersuchungen zeigen, dass aus der mit der Nahrung zugeführten ALA 7 bis 8% in die Phospholipide des Plasma eingebaut und nahezu vollständig in EPA (99.8%) umgewandelt werden (29). Die Umwandlung in DPA und DHA wird in der Literatur zwischen 0,1% (54) und 1% (30) der oralen Zufuhr angegeben. In einem Review der neueren Literatur wurde die Konversion der  $\alpha$ -Linolensäure in die längerkettigen Fettsäuren untersucht. Die Untersuchungen mit stabilen Isotopen zeigten eine Konversion in 20:5n-3 und 22:5n-3, aber nur eine geringe Umwandlung in 22:6n-3. (18).

Die Verstoffwechslung der  $\alpha$ -Linolensäure erfolgt dabei über dasselbe Enzymsystem, das Linolsäure zu AA umwandelt (3, 25). Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Zufuhr der  $\alpha$ -Linolensäure von 12% oder 16% der Nahrungsenergie etwa denselben Effekt auf die Höhe der EPA-Spiegel hatte, wie die Zufuhr von 1.7% EPA, so dass sich aus diesen Versuchen mit Formeldiäten beim Menschen ein Verhältnis der Wirkungsäquivalenz von 10:1 ergibt (10, 12, 17). Diese Wirkungsäquivalenz war auch für die Thrombozytenaggregation und die Bildung des PGE<sub>2</sub> nachzuweisen (10). In der Literatur finden sich wenig Vergleiche zwischen der Zufuhr von pflanzlichen (C18) und tierischen (C20) n-3-Fettsäuren. Ghafoorunissa et al (28) untersuchten an 80 Indianern die Wirkung von ALA und Fischölfettsäuren auf die EPA-Spiegel im Plasma. Auf der Basis des Anstiegs der Fischölfettsäuren (EPA und DHA) in den Phospholipiden des Plasma errechneten sie, dass 0.75% Energie (en%) (2,2 g) ALA aus Pflanzenölen erforderlich sind um die EPA auf Werte anzuheben, die unter 0.1 en% (0,3 g) Fischölfettsäuren beobachtet werden. Zwischen diesen beiden Zufuhrmengen 2,2 vs. 0,3 liegt ein Faktor von 7,3. Diese Umwandlungsrate ist deutlich höher als die von uns in Vorversuchen festgestellte Umwandlungsrate.

Die Auswirkung einer unterschiedlichen Zufuhrmenge der Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure bei gleichem Verhältnis dieser Fettsäuren wurde in einer Studie an 29 Gesunden untersucht. Sie erhielten für 4 Wochen eine Kontrolldiät (Linolsäure 7% der Nahrungsenergie,  $\alpha$ -

Linolensäure 0.4%, Quotient ALA / LS = 1:19). Für die nächsten 6 Wochen entweder eine Kontrolldiät mit niedrigem Linolsäureanteil (3 Energie% LS, 0,4% von ALA, Quotient = 1:7), oder eine hohe Zufuhr an ALA (7 Energie% LA, 1,1% ALA, Quotient = 1:7). Zehn Tag vor dem Ende jeder Versuchsperiode wurde [U-13C]ALA oral für 9 Tage gegeben. Die Oxidationsrate der ALA wurde mittels Atemtest gemessen. Zur Abschätzung der Konversion der ALA wurde nach dem Compartmentmodell die Konzentration der [13C]- und [12C]n-3 Fettsäuren in den Phospholipiden des Nüchternplasma gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war unter niedriger Linolsäurezufuhr (3%) der Einbau der ALA in die Phospholipide um 3,6% höher (P = 0,012), während in der Gruppe mit hoher Zufuhr der LA die Aufnahme um 8,0% niedriger war (P < 0,001). In absoluten Mengen stieg die ALA-Aufnahme um 34,3 mg (P = 0,020) unter niedriger Linolsäurezufuhr und veränderte sich kaum unter der hohen ALA-Zufuhr wenn die Linolsäurezufuhr gleichzeitig angehoben wurde. Fast die gesamte ALA des Pools der Plasmaphospholipide wurde in EPA umgewandelt. Die Umwandlung in DPA und DHA war unter allen drei Kostformen gleich bei <0,1%. In absoluten Zahlen fand sich nur unter der hohen Zufuhr an ALA ein Anstieg von 0,7 mg auf 1,9 mg (P = 0,001). Die Oxidationsrate der ALA wurde durch die Diäten nicht verändert (30). Diese Abnahme der Bioconversion von ALA zu EPA unter höherer Zufuhr der Linolsäure wird in der Literatur bestätigt (10,34).

Bei gesunden Versuchspersonen wurde ein Anstieg der EPA von 0,6% auf 1,4% und der DHA von 2,9% auf 4,3% binnen 10 Tagen durch Supplementierung mit 1 g EPA + DHA Ethylester (Omacor®) erreicht (43). Die Supplementierung mit Fischölfettsäuren bewirkt immer einen Abfall der AA in den Plasma- und Zelllipiden. Dieser Effekt wird durch eine anti-inflammatorische Kost noch verstärkt (4, 36). In den Industrienationen, so auch in Deutschland findet man in der Allgemeinbevölkerung einen AA/EPA-Quotienten in den Plasmalipiden von >10 (41). Durch die seit Jahren eingehaltene anti-inflammatorische Ernährung hatten die Teilnehmern an der Studie einen weit niedrigeren AA/EPA-Quotienten (8, 9, 36). Durch die Untersuchung sollte festgestellt werden, ob der im Rahmen der anti-entzündlichen Ernährung erreichte AA/EPA-Quotient durch ALA aufrechterhalten werden kann. Nach 2 Monaten Therapiedauer, wie dies in unserem Versuch der Fall war, kann sich ein neuer steady-state in dem Fettsäuremuster der CE ausbilden. Allerdings gilt dies nur für die mit der Nahrung zugeführten Fettsäuren.

Stoffwechseleffekte, die durch Nahrungsfettsäuren ausgelöst werden, können über einen längeren Zeitraum Wirkungen entfalten. Dies gilt auch für die Regulation der Desaturasen, die bei der Biosynthese der sehr langkettigen Fischölfettsäuren die limitierende Funktion ausüben (17). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein längerer Versuchszeitraum eventuell die Senkung des AA/EPA-Quotienten in der ALA-Gruppe während der Monate 3 und 4 hätte deutlicher ausfallen lassen. In jedem Falle kann gesagt werden, dass eine ALA-Zufuhr von 6,9 g/Tag zum Anstieg der ALA in den CE des Plasma führt und in einer messbaren Umwandlung dieser essentiellen Fettsäure zu EPA resultiert. Hierdurch und durch die relative Abnahme der AA kommt es zu einer Senkung des AA/EPA-Quotienten. Bisher ist noch nicht bekannt, welcher Quotient mit einer präventiven Wirkung der Omega-3 Fettsäuren einhergeht. Zu therapeutischen Zwecken wird ein AA/EPA-Quotient von 2 angestrebt (5, 7, 21). Nimmt man diesen Quotienten bei unseren Versuchsteilnehmern als Maßstab für die therapeutische Wirkung, so haben von 15 Teilnehmern 4 dieses Kriterium erfüllt. Offensichtlich ist die Fähigkeit aus ALA die höher ungesättigte EPA zu bilden nicht bei alle Versuchsteilnehmern gleich. Der Schluss liegt nahe, dass hierdurch die verabreichte Menge an ALA auch unterschiedliche präventive Wirkungen entfaltet (22, 46).

Unsere früheren Untersuchungen, die eine Wirkäquivalenz zwischen EPA und ALA von etwa 10:1 ergeben hatten, waren mit AA- freien Formeldiäten durchgeführt worden. Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Umwandlung von ALA in EPA ist die Delta-6-Desaturase, deren Aktivität durch alle mehrfach ungesättigten Fettsäuren gehemmt wird (17). In vitro Versuche haben ergeben, dass AA der wirksamste Hemmstoff ist. Im vorliegenden Versuch wurden die Versuchspersonen in der ALA-Gruppe auf eine AA reduzierte Kost eingestellt, aus den Ernährungsprotokollen hat sich eine durchschnittliche Zufuhr der AA von etwa 80 mg/Tag ergeben. Sie war deutlich niedriger als in den Industrienationen üblich (35). Es ist nicht auszuschließen, dass auch diese relativ geringe Menge der AA zu einer geringeren Umwandlungsrate der ALA in EPA geführt hat.

In einem Review der neueren Literatur wurde die Konversion der  $\alpha$ -Linolensäure in die längerkettigen Fettsäuren untersucht. Die Untersuchungen mit stabilen Isotopen zeigten eine Konversion in 20:5n-3 und 22:5n-3, aber nur eine geringe Umwandlung in 22:6n-3.

Untersuchungen mit stabil markierter ALA zeigten, dass die Biokonversion der ALA zu EPA und DPA bei Frauen größer als bei Männern ist (20). Dies könnte durch den Effekt des Östrogen bedingt sein. Hierdurch wird die zur Energiegewinnung oxidierte Menge der ALA bei Frauen kleiner als bei Männern. Dies könnte während der Gravidität von Bedeutung sein, um den Bedarf des Feten an DHA zu decken. (19)

Als Folge der erhöhten Zufuhr pflanzlicher Omega-3 Fettsäuren beobachteten wir in der ALA-Gruppe eine statistisch signifikante Abnahme des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins. Dieser Befund war in der EPA-Gruppe nicht zu erheben, so dass er eindeutig auf die erhöhte Zufuhr der ALA zurückgeführt werden kann. Tarpila et al untersuchten in einer doppelblinden, kontrollierten, cross-over Studie die Wirkung der ALA-Zufuhr mit Flachsöl auf die Bildung von EPA und DHA (48). Sie fanden keine Wirkung auf die Plasmalipide, aber einen signifikanten Anstieg der EPA und DHA.

Bemelmans et al untersuchten in der MARGARIN-Studie (Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention) die Wirkung erhöhter ALA-Zufuhr auf die kardiovaskulären Risikofaktoren. In die Studie wurden Personen (124 Männer, 158 Frauen) mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren aufgenommen. Sie wurden doppelblind und randomisiert dem Verzehr von Margarine zugeteilt: einer ALA-reichen (46% Linolsäure, 15% ALA, n = 114) oder einer Linolsäurereichen (58%, 0.3% ALA, n = 168). Die Zufuhr der ALA betrug 6,3 bzw. 1,0 g/d in der ALA- bzw. der Linolsäuregruppe. Nach 2 Jahren hatte die ALA-Gruppe im Vergleich mit der Linolsäuregruppe einen höheren Gesamtcholesterin / HDL-Cholesterin-Quotienten (+0.34; 95% CI: 0.12, 0.56), niedrigeres HDL-Cholesterin (-0.05 mmol/L; -0.10, 0) und höhere Serumtriglyceride (+0.24 mmol/L; 0.02, 0.46) nach Korrektur für die Ausgangswerte, das Geschlecht und lipidsenkende Medikamente. Die Abnahme des Gesamtcholesterins war mit der von uns beobachteten Senkung vergleichbar, während bei unseren Versuchspersonen das HDL-Cholesterin nicht abnahm und sich deshalb der Gesamtcholesterin / HDL-Cholesterin-Quotient nicht erhöhte. Wilkinson et al (53) untersuchten in einer randomisierten Studie an 57 Patienten mit atherogenem Lipidprofil die Wirkung von Flachsöl, Sonnenblumenöl allein oder kombiniert mit Fischöl. Die Autoren stellen eine Abnahme des Gesamtcholesterins unter Flachsöl um 12,3% und unter Sonnenblumenöl um 7,3% fest, während eine

Änderung der Plasmatriglyceride nur unter Fischöl zu beobachten war. Da bei unseren Versuchspersonen die Cholesterinwerte ebenfalls erhöht waren, könnte dies der Grund für die beobachteten Unterschiede in den Literaturberichten sein.

## 6. Schlussfolgerung

- Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass ALA im Rahmen einer entzündungshemmenden Kost zur Anhebung der EPA-Spiegel in den CE des Plasmas verwendet werden kann. Die Umwandlungsrate der ALA in EPA ist individuell unterschiedlich, so dass zur Abschätzung eines präventiven oder therapeutischen Erfolges die Bestimmung des Fettsäurespektrums in Plasmalipiden indiziert erscheint. Mit ALA werden erhöhte Cholesterinspiegel im Plasma gesenkt und damit ein atherogenes Lipidprofil gebessert.
- Unter standardisierten Bedingungen waren die AA/EPA-Quotienten der Patienten durch 6 g/Tag  $\alpha$ -Linolensäure zwischen 1,9 und 6,9
- 4 von 15 Patienten konnten allein mit 6 d/Tag  $\alpha$ -Linolensäure den AA/EPA-Quotienten im wünschenswerten therapeutischen Bereich halten, die übrigen Versuchteilnehmer konnten den Bedarf an Fischölfettsäuren senken.
- Die gesteigerte Zufuhr der PUFA aus Pflanzenölen senkt die AA in den CE und bessert auch dadurch den AA/EPA-Quotienten.

## 7. Literatur

1. Adam O.: Pathophysiologie der Entzündung – Ernährungsmedizinische Intervention ist möglich. MedReview 15:12-13, 2006
2. Adam O.: Einfluss von n-3 Fettsäuren auf den normalen und pathologischen Immunstatus des Menschen. Aktuel Ernaehr Med. 29:1-5,2004
3. Adam O, Wolfram G, Zöllner N.: Influence of dietary linoleic acid intake with different fat intakes on arachidonic acid concentration in plasma and platelet lipids, and eicosanoid biosynthesis in female volunteers. Ann. Nutr. Metab. . 47:31-36, 2003
4. Adam O., Beringer C., Kless T, Lemmen Ch., Adam A., Wiseman M, Adam P, Klimmek R, Forth W.: Anti-inflammatory effects of low arachidonic acid diet and fish oil in Patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatol. Int. 23:27-36,2003a
5. Adam O.: Clinical and pharmacological effects of  $\Omega$ -6 /  $\Omega$ -3-ratio in the diet. Clin Chem Lab Med 43:A99-A100, 2005
6. Adam O.: Diät und Rat bei Rheuma und Osteoporose. Walther Hädecke Verlag, Weil der Stadt, ISBN 3-7750-0351-7, 2002
7. Adam O.: Ernährung und Diät. In: H. Zeidler, J. Zacher, F. Hiepe (Hrsg.) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp 421-432, 2001
8. Adam O.:, 6. Rheumatische Erkrankungen. DGE-Beratungs-Standards. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., V/6.1-6, 1998
9. Adam, O.: Immediate and long range effects of the uptake of increased amounts of arachidonic acid. Clin. Investig. 70, 721-727, 1992

10. Adam, O., Wolfram, G., Zöllner, N.: Vergleich der Wirkung von Linolensäure und Eicosapentaensäure auf die Prostaglandinbiosynthese und die Thrombozytenfunktion beim Menschen. *Klin. Wschr.* 64, 274-280, 1986
11. Adam, O., Wolfram, G., Zöllner, N.: Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic acid and effects of alpha-linolenic acid in the diet on eicosanoid biosynthesis in man. *Washington Spring Symposium*, Raven Press, New York, 1984
12. Adam, O., Wolfram, G., Zöllner, N.: Prostaglandin formation in man under different linoleic acid intake with formula diets. *Ann. Nutr. Metabol.* 26, 315-323, 1982.
13. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH.: Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 27:366-70, 1998
14. Arterburn LM, Hall EB, Oken H.: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 83(6 Suppl):1467S-1476S, 2006
15. Belch JJ, Muir A.: n-6 and n-3 essential fatty acids in rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions. *Proc Nutr Soc* 57(4):563-9, 1998
16. Boudreau, M.D., Chanmugam, P.S., Hart, S.B., Lee, S.H., Hwang, D.H.: Lack of dose response by dietary n-3 fatty acids at a constant ratio of n-3 to n-6 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 111-117, 1991
17. Brenner RR: Endocrine control of fatty acid desaturation. *Biochem Soc Trans* 1990;18:773-775, 1990
18. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA.: Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men\*. *Br J Nutr.* 88(4):355-63, 2002
19. Burdge GC, Calder PC.: Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev.* 45(5):581-97, 2005



20. Burdge GC.: Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Jul 5; [Epub ahead of print]
21. Calder PC, Yacoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA.: Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr*. 87 (Suppl 1):31-48, 2002
22. Christensen JH, Schmidt EB, Molenberg D, Toft E: Alpha-linolenic acid and heart rate variability in women examined for coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15(5): 345-351. 2005
23. Cleland LG, James MJ.: Fish oil and rheumatoid arthritis: antiinflammatory and collateral health benefits. *J Rheumatol* 27:2305-7, 2000
24. DeFilippis AP, Sperling LS.: Understanding omega-3's. *Am Heart J*. 151(3):564-570. 2006
25. Emken EA.: Alpha-linolenic acid conversion to n-3 LC-PUFAs. *PUFA Newsletter* September 2003
26. Endres S, De Caterina R, Schmidt EB, Kristensen SD.: n-3 polyunsaturated fatty acids: update 1995. *Eur J Clin Invest* 25:629-38, 1995
27. Fortin PR, Lew RA, Liang MH, Wright EA, Beckett LA, Chalmers TC, Sperling RI.: Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol*. 48(11):1379-90, 1995
28. Ghafoorunissa R, Vani A, Laxmi R, Sesikeran B.: Effects of dietary alpha-linolenic acid from blended oils on biochemical indices of coronary heart disease in Indians. *Lipids*. 37(11):1077-86, 2002
29. Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP.: Compartmental modeling to quantify alpha-linolenic acid conversion after longer term intake of multiple tracer boluses. *J Lipid Res*. 46(7):1474-83, 2005
30. Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP.: Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic

- acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr.* 84(1):44-53. 2006
31. Harper CR, Jacobson TA.: Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 96(11):1521-9. 2005
32. Harper CR, Edwards MJ, DeFilipis AP, Jacobson TA.: Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J Nutr.* 136(1):83-87, 2006
33. Harris WS, Assaad B, Poston WC.: Tissue Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio and Risk for Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 21;98(4S1):19-26. 2006
34. Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward DJ.: Long-chain conversion of [<sup>13</sup>C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res.* 46(2):269-80, 2005
35. Innis SM, Elias SL.: Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Clin Nutr.* 77(2):473-8, 2003
36. James, M.J., Cleland, L.G., Gibson, R.A., Hawkes, J.S.: Strategies for increasing the anti-inflammatory effect of fish oil. *Prostagl. Leukotr. Essentl. Fatty Acids* 44, 123-126: 1991
37. Kelder B, Mukeji P, Kirchner S, Hovanec G, Leonard AE, Chuang LT, Kopchick JJ, Huang YS: Expression of fungal desaturase genes in cultured mammalian cells. *Mol Cell Biochem.* 219:7-11, 2001
38. Kless, T., Adam, O.: Wirkung der Supplementierung mit Fischöl auf die Erythrozyten-Fettsäuren bei Patienten mit chronischer Polyarthrits unter laktovegetarischer Ernährung und Normalkost. *Akt. Ernähr.-Med.* 18, 305-310, 1993
39. Kremer JM.: n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 71(1 Suppl):349S-51S, 2000

40. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ.: Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 72(1):42-8, 2000
41. Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, Sanders TA, Allen NE, Key TJ.: Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr.* 82(2):327-34, 2005
42. Rossetti RG, Seiler CM, DeLuca P, Laposata M, Zurier RB.: Oral administration of unsaturated fatty acids: effects on human peripheral blood T lymphocyte proliferation. *J Leukoc Biol.* 62:438-43, 1997
43. Rupp H, Wagner D, Rupp T, Schulte LM, Maisch B.: Risk stratification by the "EPA+DHA level" and the "EPA/AA ratio" focus on anti-inflammatory and antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids. *Herz.* 29(7):673-85, 2004
44. Salem N., Lin Y., Brenna T., Pawlowsky RJ.: Alpha-linolenic acid Conversion revisited. *PUFA Newsletter*, Dec. 2003, (<http://www.fatsoflife.com>)
45. Schnurr C, Adam O.: Langzeitergebnisse einer Ernährungsintervention bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatologie* 64 (Suppl. 1) I/64-I/65, 2005
46. Seidelin KN, Myrup B, Fischer-Hansen B.: N-3 fatty acids in adipose tissue and coronary artery disease are inversely correlated. *Am J Clin. Nutr.* 55:1117, 1992
47. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wyllic GL, Kirkpatrick J: Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 38:38-43, 1995
48. Tarpila S, Aro A, Salminen I, Tarpila A, Kleemola P, Akkila J, Adlercreutz H.: The effect of flaxseed supplementation in processed foods on serum fatty acids and enterolactone. *Eur J Clin Nutr.* 56(2):157-65, 2002

49. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MM.: Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr.* 78:40-46. 2003
50. Van der Heijde DMFM, van Riel PLCM, van der Putte LBA: Sensitivity of the Dutch health assessment questionnaire in a trial comparing hydrochloroquine vs. sulphasalazine. *Scand J Rheumatol* 19:407-412, 1990
51. Vermunt SH, Mensink RP, Simonis MM, Hornstra G.: Effects of dietary alpha-linolenic acid on the conversion and oxidation of <sup>13</sup>C-alpha-linolenic acid. *Lipids* 35:137-142, 2000
52. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J.: n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 84(1):5-17. 2006
53. Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, Hussain N, Miller GJ, Millward DJ, Griffin BA.: Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis.* 181(1):115-24. 2005
54. Williams CM, Burdge G.: Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. *Proc Nutr Soc.* 65(1):42-50, 2006
55. Young GS, Conquer JA, Thomas R.: Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod Nutr Dev.* 45(5):549-58, 2005

## **Verzeichnis der Tabellen**

Tab. 1: anthropometrischen Daten der 31 Versuchsteilnehmer

Tab. 2: Daten der Nährstoffzufuhr

Tab. 3: Anzahl der Alltagsfunktionen, die ohne Schmerzen verrichtet werden können

Tab. 4: Mittelwerte des individuellen Schmerzempfindens in % während des Untersuchungszeitraumes

Tab. 5: Prozentuale Verteilung der Fettsäuren in den CE des Plasma

## **Verzeichnis der Abbildungen**

Abb. 1: Studienablauf

Abb. 2: Studienaufbau

Abb. 3: Zufuhr der ALA während des 4-monatigen Untersuchungszeitraums in der EPA- und ALA-Gruppe

Abb. 4: Veränderung des Score Druckschmerz in der EPA- und ALA-Gruppe

Abb. 5: Veränderung des Score Schwellung in der EPA- und ALA-Gruppe

Abb. 6: Verlauf des AA/EPA-Quotienten in der EPA- und ALA-Gruppe

## **Verzeichnis der Anlagen**

Anlage 1: Drei -Tage Ernährungs- und Beschwerdenprotokoll

Anlage 2: Medikamenteneinnahme

Anlage 3: Infoblatt Gruppe 1

Anlage 4: Infoblatt Gruppe 2

Anlage 5: Rezeptheft

Prof. Dr. O. Adam

Facharzt für Innere Medizin und Klinische Pharmakologie

Zusatzbezeichnungen Rheumatologie, Ernährungsmedizin

Walther-Straub-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Goethestrasse 33

80336 München