

Sven-David Müller

# Omega-3-Fettsäuren aus ernährungsmedizinischer Sicht

## Eine Übersicht (Teil 3)

**D**YERBERG untersuchte 1968 die Hintergründe der geringeren kardiovaskulären Morbidität und Mortalität der Inuit (Eskimo) im Vergleich zu den Dänen. Im Verlauf von 10 Jahren verdichteten sich die Hinweise auf eine Assoziation des verminderten Herz-Kreislauf-Risikos mit der hohen Omega-3-Fettsäure-Zufuhr durch Seefisch – ein Zusammenhang, der inzwischen mehrfach wissenschaftlich bewiesen wurde [45]. Mit den Arbeiten Dyerbergs begann die Ära der Omega-3-Fettsäure-Forschung. Wie kaum eine andere Arzneistoffklasse zogen diese für den menschlichen Organismus essentiellen Fettsäuren seither die Aufmerksamkeit biomedizinischer Forschungsgruppen auf sich. Mittlerweile geht die Zahl der einschlägigen Publikationen in die Tausende. Eine Vielzahl der Untersuchungen wurde mit arzneilich nach AMG zugelassenen Präparaten durchgeführt. Trotz dieser Publikationsflut blieben viele der nachgewiesenen pharmakologischen Effekte und potentiellen Anwendungsmöglichkeiten bis heute weitgehend unbeachtet.

In Teil 1 dieses Beitrags (Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin 2004;16(2): 95–100) wurden einleitend Biochemie, Pathobiochemie, Wirkmechanismen sowie pharmakologische Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren dargestellt. Klinische Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren bei Fettstoffwechselstörungen (im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Diabetes mellitus) waren Thema von Teil 2 (Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin 2004;16(3): 168–172).

Die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren liegt in Deutschland, Österreich und der Schweiz deutlich unterhalb der in den D.A.CH-Referenzwerten empfohlenen 0,5 Energieprozent. Omega-3-Fettsäure-Mangel ist assoziiert mit einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere von Zivilisations- oder ernährungsbedingten Krankheiten. In Deutschland ist derzeit das Verhältnis zwischen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren in der Nahrung mit 50:1 vom Idealwert 4:1 weit entfernt. Aus diesem Grund rückt die prophylaktische und therapeutische Substitution von Omega-3-Fettsäuren immer stärker in den Mittelpunkt des medizinischen Interesses. In zahlreichen klinischen Studien wurde die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf wichtige atherogene Parameter wie Blutfette, Thrombozytenaggregation, Blutungszeit und Blutdruck konsistent und reproduzierbar festgestellt. In neuen epidemiologischen Studien wurden erhebliche Senkungen des kardiovaskulären Risikos durch Omega-3-Fettsäuren nachgewiesen. Das Risiko für einen tödlich verlaufenden Herzinfarkt sank um fast 70%. Die Kombination an synergistischen und komplementären Effekten macht Omega-3-Fettsäuren nicht zuletzt für die Behandlung diabetischer Fettstoffwechselstörungen zu einer interessanten Option: Bis zu 60% der Diabetiker zeigen eine Hyperlipoproteinämie, in 80% der Fälle bedingt durch eine Erhöhung der Triglyceride. In Deutschland sind mehrere Omega-3-Präparate offiziell als Arzneimittel zur Lipidsenkung, und somit zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugelassen. Aufgrund ihres Wirkmechanismus sind Omega-3-Fettsäuren vielseitiger einsetzbar, als die Beschränkung des Indikationsgebietes auf die Senkung erhöhter Triglyceridwerte zunächst erwarten lässt: Immer mehr Studien belegen z.B. günstige Wirkungen einer adjuvanten Omega-3-Fettsäure-Supplementierung bei einer Reihe entzündlicher Erkrankungen wie rheumatischer Arthritis, Psoriasis, entzündlichen Haut- und Darmerkrankungen, Lupus erythematodes, aber auch bei allergischen Erkrankungen, Osteoporose, cystischer Fibrose und chronischer Niereninsuffizienz. Positive Tendenzen ergaben sich zudem bei der Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren bei psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenien und Depressionen. Auch Morbus Alzheimer, Demenz und Multiple Sklerose könnten mit einem Omega-3-Mangel einhergehen. Darüber hinaus scheint die optimale Verfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren für die normale Hirnreifung und psychische Entwicklung, insbesondere für die Entwicklung der Intelligenz, kognitiven Fähigkeiten und der Sehfunktion von Bedeutung zu sein. Pädiater und Ernährungswissenschaftler fordern daher eine geeignete Mangelsubstitution bei Kindern und Schwangeren. Bei Adipositas erscheint vor dem Hintergrund aktueller Studien die Gabe von Omega-3-Fettsäuren in Kombination mit L-Carnitin sinnvoll.

**Schlüsselwörter:** Omega-3-Fettsäuren, Eikosane, metabolisches Syndrom, Ernährungsmedizin

### Omega-3 fatty acids in dietetics

#### A review (part 3)

In Germany, Austria and Switzerland the average intake of omega-3 fatty acids is distinctly lower than the 0.5 percent of the total energy intake as recommended in reference values of the D.A.CH. Omega-3 fatty acid deficiency is associated with a multitude of health states, especially civilization or nutrition related diseases. Currently, the ratio between omega-6 and omega-3 fatty acids in the nutrition of 50:1 in Germany is

## Review

far from the ratio of 4:1, which is estimated as ideal. The prophylactic and therapeutic supplementation of omega-3 fatty acids is gaining more and more attention in medicine. The effects of omega-3 fatty acids on important atherogenic parameters such as blood lipids, thrombocyte aggregation, bleeding time and blood pressure were shown to be consistent and reproducible in a multitude of clinical studies. Within recent epidemiological studies a distinct lowering of cardiovascular risks was demonstrated for the intake of omega-3 fatty acids. The risk of mortal cardiac infarctions was lowered by almost 70 percent. The combination of synergistic and complementary effects makes omega-3 fatty acids an especially interesting option for the treatment of patients with diabetes related metabolic disorders of fat metabolism: Up to 60 percent of patients with diabetes display a hyperlipoproteinaemia, in 80% of the cases caused by elevated triglycerides. In Germany, several omega-3 preparations are officially registered as lipid lowering drugs, and thus for the prevention of cardiovascular diseases. Due to their mechanism of action, omega-3 fatty acids are more versatile in their application as might be expected from the restriction of the indication area on elevated triglycerides: e.g., more and more studies demonstrate positive effects of an adjuvant supplementation of omega-3 fatty acids in a number of inflammatory diseases such as rheumatic arthritis, psoriasis, inflammations of skin and bowels, Lupus erythematoses, but also in allergic diseases, osteoporosis, cystic fibrosis and chronic insufficiency of kidney function. In addition, positive tendencies were observed in the supplementation of omega-3 fatty acids in psychiatric diseases such as schizophrenia and depression. Morbus Alzheimer, dementia and Multiple sclerosis might also be related to an omega-3 deficiency. In addition, an optimal availability of omega-3 fatty acids seems to be of importance for a normal development of brain and psychical functions, especially intelligence, cognitive functions and visual acuity. Pediatric physicians and nutrition scientists claim an adequate substitution in deficiency for children and pregnant women. On the background of recent studies, the application of omega-3 fatty acids in combination with L-carnitine seems to make sense in adipositas.

**Key words:** Omega-3 fatty acids, eicosanes, metabolic syndrom, dietetics

## Klinische Wirkungen

### Chronische Niereninsuffizienz

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass Omega-3-Fettsäuren renoprotektiv wirken und, im Gegensatz dazu, Omega-6-Fettsäuren den Nierenschaden verstärken [21]. Bei chronischem Nierenversagen treten pathologische Veränderungen des Lipidmetabolismus auf, die eine Reihe klinischer Komplikationen (z.B. verstärkte Hämolyse, Anämie, Pruritus, Infektionsneigung) bedingen können [156]. Fischöl führte in einer kontrollierten Doppelblindstudie an Hämodialyse-Patienten zu einer Verminderung des proinflammatorischen PGE<sub>2</sub>, zur Verbesserung der Hämatokritwerte und zur Reduktion des Pruritus [156]. Wahrscheinlich können Omega-3-Fettsäuren die Progression der chronischen Niereninsuffizienz günstig beeinflussen. In einer klinischen Studie an Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen führte eine 8-wöchige Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren

zu einer Verbesserung des renalen Plasma-Flows und der glomerulären Filtrationsrate [186]. Nach Nierentransplantationen wurde im Ergebnis einer Studie an 133 Patienten empfohlen, zur Nierenprotektion möglichst frühzeitig Omega-3-Fettsäuren einzusetzen [16].

### Immunologische Erkrankungen

Aufgrund der pleiotropen Angriffspunkte auf Mediatoren im Immunsystem spielen Omega-3-Fettsäuren bei einer Reihe von immunologisch bedingten Erkrankungen eine essentielle Rolle [225].

### Rheumatoide Arthritis und Osteoporose

KREMER und Mitarbeiter 1987 [96] untersuchten die Wirkung von Maxepa® an 40 Patienten mit primärer chronischer Polyarthrit, die täglich über 14 Wochen mit 2,7 g Eicosapentaensäure behandelt wurden. Die Ermüdungszeit und die Anzahl der schmerzenden Gelenke gingen unter der Behandlung

## Verwendete Abkürzungen

|                |                              |
|----------------|------------------------------|
| EPA            | Eicosapentaensäure           |
| DHA            | Docosahexaensäure            |
| LDL            | Low density lipoprotein      |
| HDL            | High density lipoprotein     |
| VLDL           | Very low density lipoprotein |
| TG             | Triglyceride                 |
| n-3-Fettsäuren | Omega-3-Fettsäuren           |
| PGI            | Prostacyclin                 |
| PG             | Prostaglandin                |
| TNF            | tumor necrosis factor        |
| TX             | Thromboxan                   |

zurück. Schon früher hatten Kremer und Mitarbeiter über eine signifikante Verbesserung der subjektiven Parameter wie Morgensteifigkeit, Schmerzhaftigkeit der Gelenke unter Eicosapentaensäure-Substitution berichtet [95]. Die antiphlogistische Wirkung wird – zumindest teilweise – möglicherweise über eine Verminderung der Entzündungsmediatoren Interleukin-1 und Leukotrien B<sub>4</sub> vermittelt [49,96]. In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit einer adjuvanten nutritiven Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren bei rheumatoider Arthritis festgestellt [6,10,81,88,94,96,149,190]. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren nicht nur hinsichtlich des klinischen Erfolgs gegenüber Placebo überlegen war, sondern auch zu einer Einsparung von Antiphlogistika führte [6,56]. Fischöl (Maxepa®) führte in einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit Rheumatoidarthritis (n=64) zu einer hochsignifikanten Reduktion (p<0,001) des Verbrauchs an nichtsteroidalen Antiphlogistika [104].

Die Anwendung von Omega-3-Fettsäuren bei der rheumatoiden Arthritis ermöglicht somit die Reduktion insbesondere von nichtsteroidalen Antiphlogistika, die z. T. mit relativ hohen Arzneimittelrisiken (z. B. gastrointestinale Nebenwirkungen wie Blutungen durch Erosionen der Schleimhaut) behaftet sind [81]. Auch für Patienten mit Intoleranzphänomenen auf nichtsteroidale Antiphlogistika könnten Omega-3-Fettsäuren eine interessante Alternative

im Rahmen der supportiven medikamentösen Therapie darstellen.

Im Hinblick auf die Osteoporose ist interessant, dass Gammalinolensäure und EPA die Calciumresorption und den Calciumeinbau in den Knochen erhöhen, dagegen die Ausscheidung von Calcium in der Niere vermindern [97]. In einer kontrollierten Studie an 65 Frauen nach der Menopause konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Gabe von Gammalinolensäure und EPA zusammen mit Calciumcarbonat über bis zu 36 Monaten den Knochenumsatz an Calcium verminderte und die Knochendichte im Vergleich zu einer Placebobehandlung mit Kokosnussöl aufrechterhalten konnte [97]. Gegen Ende der Behandlung stieg die Knochendichte sogar unter der aktiven Behandlung an [97]. Dies ist im Einklang mit präklinischen Befunden an Ratten, nach denen EPA den Knochenverlust nach Ovariectomie hemmte [179].

### **Morbus Crohn und Colitis ulcerosa**

Bei Morbus Crohn sind die Serumspiegel an Omega-3-Fettsäuren vermindert [163]. Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren ist auch für andere Autoimmunerkrankungen wahrscheinlich gemacht worden, z. B. für systemischen Lupus [207], Behcet'sche Erkrankung [98] oder Multiple Sklerose [28,53,175]. So zeigte bei Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen klinischen Studien relevante Effekte [176;180]. Insbesondere wurde die Rezidivrate verringert und die Dauer der Remissionsstadien verlängert [47,121,141]. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebokontrollierten Cross-over-Studie an 24 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa verminderte die tägliche Gabe von 18 Maxepa® Kapseln (3,24 g EPA + 2,16 g DHA) über 4 Monate im Vergleich zu Placebo nicht nur die rektale Bildung des Entzündungsmediators Leukotrien B<sub>4</sub>, sondern auch die histologischen Veränderungen, die als Mass der Krankheitsaktivität dienen [201].

Fischöl (Maxepa®) bewirkte in einer klinischen Studie bei Colitis ulcerosa einen signifikanten Abfall der LTB<sub>4</sub>-Konzentration in Neutrophilen und eine Reduktion der Chemotaxis [133].

Eine Placebo-kontrollierte Studie mit Fischöl (EPA, 3,2 g und DHA 2,4 g) über 6 Monate führte bei Patienten mit einer distalen Proctocolitis zu einer Unterdrückung der Krankheitsaktivität sowie der T-Lymphozytenzytotoxizität [3]. Eine Reihe weiterer Untersuchungen unterstreicht den möglichen Nutzen der Gabe von Omega-3-Fettsäuren bei entzündlichen Darmerkrankungen [9,86]. Eine Metaanalyse deutet neben einer klinischen Verbesserung des Krankheitsverlaufs durch Omega-3-Fettsäuren auf eine Glukokortikoid-sparende Wirkung von Omega-3-Fettsäuren bei Colitis sowie auf eine Verlängerung der Remissionsphase hin [47]. Beim Sjögren-Syndrom sollen mehrfach ungesättigte Fettsäuren eine klinische Besserung bewirken [128,217]. Bei autoaggressiven Lungenkrankungen wurde die Entwicklung des Emphysems retardiert.

Auch bei der Autoimmun-Glomerulonephritis konnten Besserungen erzielt werden. Bei IgA-Nephropathie verlangsamte die frühe und über 2 Jahre kontinuierliche Gabe von Fischöl in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an 106 Patienten die Progression der Nephropathie, gemessen anhand der seriellen Serum-Kreatinin-Werte und der Proteinausscheidung im 24-Stunden-Urin [42,128]. Auch andere Studien untermauerten die günstige Wirkung von Omega-3-FS bei IgA-Nephropathie [41,73,128]. Bei Organtransplantationen ist die beschleunigte Entwicklung der koronaren Herzkrankheit und der Dyslipidämie (Hypertriglyceridämie), insbesondere unter Immunsuppression mittels Cyclosporin A, als kritischer Faktor anzusehen [12,60]. Nach Herztransplantation wurde in einer offenen, randomisierten Studie an 87 Patienten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bezafibrat (400 mg/Tag) mit Fischöl (Maxepa®; 10 g/Tag) verglichen. Hinsichtlich der Verminderung der Triglyceride erwies sich Maxepa® als ebenso wirksam wie Bezafibrat (31% vs. 36%) [12]. Dagegen verschlechterte Bezafibrat die Nierenfunktion signifikant, gemessen anhand der Serumkreatininwerte [12]. Auch die bereits genannten Ergebnisse von GREKAS et al. bei der kombinierten Gabe von Pravastatin und

Omega-3-Konzentrat bei Patienten nach Nierentransplantation bestätigen die Anwendbarkeit der Omega-3-Fettsäuren in diesem Indikationsgebiet [60]. Weitere Studien sind in diesem Bereich erforderlich, um das Potential von Omega-3-Fettsäuren im Rahmen begleitender Ernährungsmassnahmen bei verschiedenen Autoimmunprozessen abzuklären.

### **Lupus erythematoses**

Bei systemischem Lupus, bei dem ebenfalls ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren vermutet wird, verbesserte die Gabe von Fischöl (Maxepa®) in einer doppel-blind angelegten Cross-over-Studie an 17 Patienten passager, und zwar während der ersten 3 Monate bei 8 von 17 Patienten die klinische Symptomatik, und die serologischen Parameter im Vergleich zu 2 von 17 Patienten unter einer Kontrollbehandlung mit Olivenöl [142].

### **Multiple Sklerose**

Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren liegt auch bei multipler Sklerose vor [35]. Die Effekte von Fischöl wurden klinisch untersucht [14,28,53,175]. Die Studien erbrachten Hinweise auf mögliche positive Wirkungen.

### **Allergische Erkrankungen, Neurodermitis, Hauterkrankungen**

Hautveränderungen können Symptom eines Mangels an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren sein [166,211,223]. Bei atopischer Dermatitis wird der Nutzen von Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren diskutiert [17,23,137,224]. Eine allergische Hautreaktion vom verzögerten Typ wird in ursächlichem Zusammenhang mit niedrigen Konzentrationen von Omega-3-Fettsäuren in der Haut gebracht [27]. Im Talg von Patienten wurde ein verminderter Gehalt an Linolensäure gefunden [43,161]. Bei Acrodermatitis enteropathica wurde eine Korrelation zwischen dem Linolensäurespiegel und der klinischen Besserung gefunden [57]. Bei Mangel an essentiellen Fettsäuren kann die Wundheilung möglicherweise beeinträchtigt sein [78]. Der Mangel an Omega-3-Fettsäuren einerseits und

die verstärkte Zufuhr von Omega-6-Fettsäuren andererseits wird mit der Häufung von Asthma bronchiale in Verbindung gebracht [155]. Die Modifikation des Omega-6:Omega-3-Quotienten zugunsten der Omega-3-Fettsäuren wird daher als wesentlicher Beitrag zur Asthmaprävention angesehen.

Insgesamt erscheint der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren insbesondere bei einer Vielzahl von entzündlichen Hauterkrankungen nützlich und wird durch positive klinische Erfahrungen und Studien belegt [80, 228].

### Psoriasis

Bei Psoriasis wurde eine hohe lokale Konzentration von Stoffwechselprodukten der Arachidonsäure, besonders von LTB<sub>4</sub>, in den betroffenen Hautbezirken gemessen. In einer Reihe von Studien wurde eine positive Wirkung von Fischöl bei Psoriasis festgestellt, aber die Ergebnisse sind z.T. widersprüchlich und basieren auf einer geringen Zahl von Patienten [199,218]. In einer Doppelblindstudie an 145 Patienten mit Psoriasis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Omega-3-FS (Fischöl, entsprechend 5 g EPA und DHA) und Maisöl (mit Omega-6 Fettsäuren) festgestellt werden [199]. BITTNER und Mitarbeiter konnten in einer Studie an 32 psoriatischen Patienten eine Verbesserung der Symptomatik nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren (Maxepa®) feststellen [19]. Hautjucken, Erythem und Schuppung wurden unter einer Zufuhr von ca. 1,8 g täglich erheblich verringert [19]. Ähnliche Ergebnisse erzielten MAURICE und Mitarbeiter 1987 in einer Untersuchung an 10 Patienten mit Psoriasis, die ebenfalls Eicosapentaensäure in Form eines Fischöl-Präparates täglich über 6 Wochen zu sich nahmen [130,131]. Bei 8 Patienten zeigte sich ein positiver Behandlungseffekt in Form einer Verkleinerung des Hauterythems und eines Nachlassens der Schuppung [130]. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 20 Patienten mit stabiler Psoriasis führte eine 10-wöchige Behandlung mit EPA zu einer generellen klinischen Verbesserung [61]. Ebenso existiert eine Reihe klinischer Studien, die zei-

gen, dass bei Psoriasis und anderen entzündlichen Hauterkrankungen die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren eine wirksame nutritive und therapeutische Begleitmassnahme darstellt [62,63,90, 93,130]. Auch die intravenöse Infusion von EPA bewirkte eine klinische Besserung bei schweren Formen der Psoriasis [132]. Zu berücksichtigen ist nicht zuletzt, dass eine Zufuhr von Omega-3-FS die durch die Therapie mit Retinoiden induzierte unerwünschte Hyperlipidämie günstig beeinflusst [8, 52]. Die Kombination von EPA mit niedrig dosierten Retinoiden erwies sich auch in anderen Studien als überlegen [36], da die potentiellen unerwünschten Wirkungen etablierter Medikamente zur Behandlung der Psoriasis (z.B. Retinoide und Cyclosporin) durch Gabe von EPA oder Fischöl vermindert werden konnten [38,205].

### Einfluss auf die Leistungen des Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der kindlichen Hirnentwicklung

Für die neuronale Entwicklung ist die Docosahexaensäure (DHA, C 22:6 Omega-3) von zentraler Bedeutung. DHA ist in der Netzhaut des Auges [58] und in den synaptischen Membranen des Gehirns besonders angereichert [5]. Dementsprechend konnte in Studien nachgewiesen werden, dass eine Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren positive Wirkungen auf die Dunkeladaptation, auf die Legasthenie [206] und sogar auf die Demenzentwicklung hat. Omega-3-Fettsäuren sind für das Wachstum und die kindliche Entwicklung des Gehirns essentiell [25,123, 182,191]. Der Mangel an langkettigen essentiellen Fettsäuren vom Typ der Docosahexaensäure in der kindlichen Ernährung und frühen Kindheit kann die Reifung des zentralen Nervensystems vermindern, einschliesslich der Sehfunktion und der Intelligenz [66, 122,219,220]. So wurde in einer randomisierten Studie an 44 Neugeborenen belegt, dass eine Ergänzung der Ernährung mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren signifikant die kognitive Leistungen verbesserte [219]. Besonders bei der Ausreifung des Gehirns und der Netzhaut kommt der DHA essentielle Bedeutung zu,

daher ist ein ausreichender Gehalt an DHA in der Säuglingsnahrung besonders wichtig [138,190]. Die Zusammensetzung der Muttermilch reflektiert mit einem DHA-Anteil von 0,2% am Gesamtfettgehalt den physiologischen Bedarf des Säuglings [92]. Schon ab der 25. Schwangerschaftswoche reichert das fetale Gehirn DHA an und auch nach der Geburt ist der DHA-Bedarf des Zentralnervensystems gross [25]. Dieser sollte über eine direkte Zufuhr von DHA gedeckt werden, da das für den Aufbau dieser Omega-3-Fettsäuren erforderliche Enzym Delta-6-Desaturase beim Säugling noch schwach entwickelt ist [190].

### Psychiatrische Erkrankungen: Depression und Schizophrenie, kindliches hyperkinetisches Syndrom

Mit den Omega-3-Fettsäuren hat eine therapeutisch innovative Substanzgruppe in die Psychiatrie Einzug gefunden, die möglicherweise eine hochinteressante Alternative bzw. Ergänzung zu den bisher zur Verfügung stehenden Optionen bei bestimmten psychiatrischen Krankheitsbildern darstellt [192]. In neueren Untersuchungen wurden wichtige Funktionen von Omega-3-Fettsäuren im Bereich von Verhalten und Psyche nachgewiesen [74,82,190]. Dieses Anwendungsgebiet wurde erst kürzlich von der Europäischen Union als besonders relevant eingestuft. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht davon aus, dass bis zum Jahre 2020 sich die Depressionen weltweit zum grössten gesundheitlichen Problem entwickeln werden. In allen westlichen Industriestaaten, darunter auch in Deutschland, konnte seit 1900 für alle untersuchten Altersgruppen ein kontinuierlicher Anstieg des Risikos depressiver Verstimmungen nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund kann man die epidemiologischen Untersuchungsergebnisse nicht hoch genug einschätzen, die einen inversen Zusammenhang zwischen der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren und der Prävalenz von Depressionen gezeigt haben. Dieser Zusammenhang wird auch experimentell dadurch bestätigt, dass die Plasmaspiegel von Omega-3-Fettsäuren ein Mass für verschiedene

Biomarker sind, denen im Rahmen der Neurobiologie von Depression und Aggression eine bedeutende Rolle zukommt [190]. Bei depressiven Erkrankungen wurde ein verminderter Spiegel an Omega-3-Fettsäuren gefunden [124,125,160]. Höhere Konzentrationen an DHA im Plasma korrelieren mit höheren Spiegeln an 5-Hydroxyindollessigsäure im Liquor, wobei bekannt ist, dass niedrige Liquorspiegel an diesem Serotonin-Metaboliten mit einem hohen Risiko für Depression und Suizid einhergehen [190]. Die Konzentration an 5-Hydroxyindollessigsäure im Liquor wiederum ist ein Mass für die serotoninerge Neurotransmission im Stirnhirn, die eng mit Depression und Aggression korreliert ist [190].

Ausdruck der grossen Bedeutung dieses Anwendungsgebietes von Omega-3-Fettsäuren ist auch die Tatsache, dass synthetische Antidepressiva zur Modifikation der serotoninergen Neurotransmission Gegenstand intensiver neuropharmakologischer Forschung sind und zu den meistverordneten Medikamenten überhaupt zählen, obwohl sie meist nicht frei von unerwünschten Nebenwirkungen sind. Neuere Untersuchungsergebnisse an depressiven Patienten, wie sie in australischen und belgischen Studien erhoben wurden, zeigen übereinstimmend, dass es mit einem Anstieg Quotienten aus Arachidonsäure und Eicosapentaensäure (Omega-6 : Omega-3) im Plasma zu einer Verschlechterung der depressiven Verstimmung kommt. Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren trägt möglicherweise auch zur Entwicklung von depressiven Symptomen bei Alkoholismus, Multipler Sklerose und einer Post-Partum- Depression bei [72]. Bei bipolaren psychiatrischen Erkrankungen erscheint die Gabe von Fischöl vielversprechend [24,204]. In einer viermonatigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 30 Patienten mit bipolarer Psychose induzierte die tägliche Gabe von 9,6 g Omega-3-Fettsäuren eine signifikant längere Remission im Vergleich zu Placebo [204].

Bei Schizophrenie wurde ein verminderter Spiegel an Omega-3-Fettsäuren und Docosahexaensäure gefunden [126,136]. Bei Schizophrenie ist der Stoffwechsel der essentiellen

Fettsäuren gestört [76,82,126,212]. Es wurde eine Subgruppe von Schizophreniepatienten beschrieben, bei der eine Mutation im metabolisierenden Enzym Delta-6-Desaturase zu niedrigen Plasmaspiegeln an Linolensäure führte [69,75]. Im Falle einer verminderten Aktivität von Delta-4-Desaturase kann dies bei Schizophrenen zu einem verminderten Spiegel an Docosahexaensäure als auch des Gesamtgehalts an Omega-3-FS führen [126,158,215]. Die Einnahme von grösseren Mengen an Omega-3-FS scheint mit verminderter Symptomatik der Schizophrenie einherzugehen [105,159]. In einer Pilotstudie wurde eine signifikante Verbesserung der schizophrenen Symptome und der tardiven Dyskinesie nach Supplementierung mit n-3 Fettsäuren über 6 Wochen gefunden [159].

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an japanischen Studenten zeigte sich, dass eine Supplementierung mit DHA einen signifikanten Schutz vor aggressivem Verhalten darstellt. Ebenso ergaben epidemiologische Studien in mehreren Ländern, dass die Prävalenz von Depression und Gewalttätigkeit in Regionen mit höherem Fischverzehr geringer ist. Eine langanhaltende Remission der positiven und negativen Symptome bei Schizophrenie wurde durch eine Behandlung mit Eicosapentaensäure erzielt [168].

Interessant ist auch, dass niedrige DHA-Spiegel im Plasma hyperaktiver Kinder mit Aufmerksamkeitsdefiziten (Attention-Deficient Hyperactive Disorder) mit dem Schweregrad der Verhaltensstörung korreliert sind [190]. Auch bei psychischem Stress scheint der Stoffwechsel von Omega-6-Fettsäuren verändert zu sein [221]. Zusammengefasst erschliessen sich verschiedene Psychosen und Neurosen einer Behandlung mit Omega-3-FS. Die Symptomatik wird gemindert [177]. Darüber hinaus wirken sich Omega-6 Fettsäuren günstig auf neurologische Funktion, geistige Entwicklung und Intelligenz aus [177].

### Cerebrale Demenz und Alzheimer

Alzheimer-Patienten weisen einen signifikanten geringeren Spiegel an Omega-6-Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren auf [32,102,157]. Auch die HDL-

Partikel von Patienten mit Demenz zeigen einen geringeren Gehalt an Phospholipiden und Cholesterolester mit 20:4 n-6 Fettsäuren [33]. Eine Behandlung mit essentiellen Fettsäuren über 20 Wochen bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung verbesserte die Symptomatik besser als durch Placebo erreichbar [34]. Ein höherer Bedarf an Docosahexaensäure scheint bei Alzheimer Erkrankung zu bestehen [150]. Die schwere Demenz nach thrombotischer zerebraler Insuffizienz wurde in einer Studie durch eine Supplementierung mit Docosahexaensäure verbessert [208].

### Cystische Fibrose

Bei Patienten mit cystischer Fibrose wurde ein verminderter Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren im subkutanen Fettgewebe gefunden [40]. Die Gabe von Omega-3-Fettsäuren empfiehlt sich auf Grund ihrer antientzündlichen Wirksamkeit [30,85,91,99,107,108].

### Tumore

Omega-3-Fettsäuren sind effektiv bei der Chemoprävention gastrointestinaler Tumoren [87]. In experimentellen Modellen wurde ferner ein protektiver Effekt gegenüber dem Wachstum solider Tumoren, gegenüber einer Metastasierung und der Ausbildung einer Kachexie beobachtet. Auch die Anwendung bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko hatte einen protektiven Effekt zur Folge, ermittelt am Einfluss auf zwei Brustkrebs-Biomarker [84]. Möglicherweise ist an diesen Wirkungen eine verminderte Tumorangio-genese beteiligt [134]. Die verzögernde Wirkung auf das Wachstum von Tumoren wie auch die entzündungshemmenden und immunmodulatorischen Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren werden mit Veränderungen des Eicosanoidmetabolismus im Tumor bzw. im Organismus erklärt [70,174].

### Prophylaktische Anwendung in der Schwangerschaft und bei Kindern

Die Substitution von Omega-3-Fettsäuren bei Kindern und Schwangeren

## Review

in Dosierungen, die einer idealen Zufuhr mit der Nahrung entsprechen und somit einen Ausgleich des verbreiteten Omega-3-Fettsäure-Mangels dienen würden, wird vor allem im Hinblick auf die Hirnentwicklung des Kindes, die Entwicklung der Intelligenz, kognitiver Fähigkeiten und der Sehfunktion unerlässlich. Dies entspricht dem Ergebnis einer Ende 1999 durchgeführten Internationalen Konsensus-Konferenz [203], in der führende Pädiater und Ernährungswissenschaftler aus Europa und Übersee forderten, die Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass Schwangere und Kinder die erforderliche Omega-3-Supplementierung erhalten können. In Deutschland wäre die Supplementierung von Kindern und Schwangeren mit standardisierten arzneilichen und hochgereinigten Omega-3-Fettsäure-Konzentraten mehr als wünschenswert. Sie wird aber dadurch erschwert, dass die dafür in Frage kommenden hochwertigen Arzneimittel nur die Behandlung der Hypertriglyceridämie, für die sehr hohe Dosen zum Einsatz kommen müssen, ausweisen. Fatale Folge ist, dass auf Drogerie- und Supermarktprodukte ausgewichen wird, deren Herkunft und Zusammensetzung sich jeder arzneilichen Kontrolle entzieht. Zum Teil werden hier sogar nicht hinreichend untersuchte und kontrollierte Substanzgruppen eingesetzt und irreführenderweise als Fischöl-Konzentrate deklariert. Diese Substanzen, die mit den natürlichen, im Fischöl vorhandenen Omega-3-Fettsäuren nichts gemein haben, werden sogar Nahrungsmitteln zugesetzt. Viele dieser Präparate enthalten teilweise bedenkliche Mengen der Vitamine A und D, deren Supplementierung nicht unkontrolliert erfolgen sollte. Für eine Omega-3-Fettsäure-Substitution bei Schwangeren spricht auch das Ergebnis einer jüngst veröffentlichten Metaanalyse [152] von 6 Multicenter-Studien an Schwangeren. Sie ergab, dass die Supplementierung von Fischöl über 20 Wochen (prophylaktisch) oder 33 Wochen (therapeutisch) bis zur Geburt in einer Dosierung von 2,7 und 6,1 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag das Risiko einer wiederholten Frühgeburt erheblich absenkt (von 33% auf 21%, odds ratio 0,54 (95% CI 0,30 bis 0,98).

Als Kontrolle dienten mit Olivenöl behandelte Frauen. Während Aufstossen und Fischgeschmack in der Fischöl-Gruppe häufiger auftrat als in der Olivenöl-Gruppe, waren alle übrigen unerwünschten Wirkungen in den Fischöl- und Olivenöl-Gruppen gleich verteilt.

## Höhe der Zufuhr bei Omega-3-Fettsäure-Mangel

In einer ausgewogenen europäischen Mischkost sind nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung 15 mg DHA/kg Körpergewicht und Tag enthalten. Diese Menge dürfte jedoch weit unter den Idealwerten liegen, da in Deutschland, wie bereits ausgeführt, das gegenwärtige Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren mit 50:1 sehr weit von den Idealwerten (1:4) entfernt ist. Allgemein geht man von einem Bedarf von 1–3 Gramm Omega-3-Fettsäuren pro Tag aus [195]. Sofern die Zufuhr nicht über die Ernährung erfolgt, bedeutet dies die zweimal tägliche Gabe von etwa 2–3 Kapseln eines hochdosierten, standardisierten Omega-3-Konzentrates mit 750 mg Fischöl/Kapsel.

## Arzneimittelsicherheit

Omega-3-Fettsäuren werden heute bei Beachtung der Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen als gut verträglich und sicher beurteilt. Soweit es sich um arzneiliche, hochgereinigte, natürliche Omega-3-Fettsäure-Konzentrate aus Fischöl handelt und sich die Dosierung im Bereich des Omega-3-Fettsäure-Gehaltes einer Fischmahlzeit befindet, liegt die Unbedenklichkeit des Einsatzes auf der Hand. Dies entspricht auch den umfassenden Anwendungserfahrungen, die in den letzten Jahrzehnten weltweit gesammelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung ist Fischgeschmack beim Aufstossen, die jedoch wirkungsvoll dadurch vermieden wird, dass die Präparate zu den Mahlzeiten genommen werden. Die bekannten Gegenanzeigen und Wechselwirkungen von arzneilichen Fischölprodukten sind

insbesondere zu beachten, wenn die bei schweren Hypertriglyceridämien erforderlichen hohen Dosen (7,5–10 g Fischöl/d) zum Einsatz kommen. Zu berücksichtigen ist, dass Omega-3-Fettsäuren die Blutungszeit verlängern und die Thrombozytenaggregation hemmen.

## Empfehlungen für die Praxis

- Omega-3-Fettsäure-Mangel ist assoziiert mit einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere von sog. Zivilisationskrankheiten und gehört wahrscheinlich zu den verbreitetsten klinisch relevanten Mangelzuständen überhaupt. Das heutige Verhältnis zwischen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren in der Nahrung von 50 : 1 ist vom Idealwert 4 : 1 weit entfernt, da die in Westeuropa verzehrten Nahrungsmittel sehr wenig Omega-3-Fettsäuren enthalten.
- Der Mangel an Omega-3-Fettsäuren muss durch vermehrte Zufuhr ausgeglichen werden, um atherogenen Faktoren durch Effekte auf den Lipidstoffwechsel und die Beeinflussung von hämodynamischen und rheologischen Parametern sowie proinflammatorischen Faktoren entgegenzuwirken.
- Der zusätzliche Verzehr von 2–3 Fischmahlzeiten pro Woche ist zu empfehlen, da er bereits zu einer Verbesserung des Omega-3-Status und zu einer Verringerung des Omega-6/Omega-3-Quotienten führt. Bei vielen krankheitsassoziierten Mangelzuständen dürften diätetische Massnahmen allein nicht ausreichen. Therapeutische Effekte sind mit erhöhtem Fischverzehr kaum zu erreichen. Der absolute Gehalt an Omega-3-Fettsäuren ist letztlich gering und in Abhängigkeit von der Quelle auch sehr variabel. Relevante Mengen an Omega-3-Fettsäuren enthalten nur Kaltwasserfische. Daher empfiehlt sich die gezielte Substitution mit standardisierten, hochgereinigten, arzneilich zugelassenen Omega-3-Fettsäure-Konzentraten mit einem definiertem Gehalt an EPA und DHA, um zuverlässig pro-

phylaktische und therapeutische Wirkungen zu erzielen.

- Für die therapeutische Substitution von Omega-3-Fettsäuren mit dem Ziel der Beeinflussung der Blutlipide und Hämorheologie sind gut erforschte und arzneilich zugelassene Omega-3-Fettsäure-Konzentrate derzeit als das Mittel der Wahl anzusehen. Sie werden aus Hochseefischen gewonnen, die aus unbelasteten Gewässern des Südpazifiks und Südatlantiks stammen. Sie sind zudem im Rahmen chargenspezifischer Qualitäts- und Reinheitskontrollen auf Abwesenheit von Schadstoffen hin geprüft, und enthalten durch Standardisierung auf einen reproduzierbaren Gehalt an Omega-3-Fettsäuren genau definierte Mengen von EPA und DHA.
- Fischölkonzentrate sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit unmittelbar zu den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Zur Substitution eines Omega-3-Fettsäure-Mangels bei Erwachsenen sollten zwischen einem und drei Gramm Omega-3-Fettsäuren pro Tag zugeführt werden. Sofern dies nicht über die Ernährung erfolgt, entspricht diese Dosis der bis zu 2mal täglichen Gabe von etwa 2–3 Kapseln eines Omega-3-Konzentrates mit 750 mg Fischöl pro Kapsel.
- Zur Senkung erhöhter Blutfettspiegel können deutlich höhere Dosen erforderlich sein. Ältere Arbeiten gehen von Dosierungen im Bereich von umgerechnet 10–15 Kapseln à 750 mg pro Tag aus. Neuere Studien zeigen jedoch, dass auch unter einer Dosierung von 6 Kapseln pro Tag (2 × 3 Kapseln) nach einer Behandlungszeit von 6 Wochen unter Einhaltung einer fettarmen Diät ebenfalls eine signifikante Senkung der Serum-Triglycerid-, Cholesterin- und LDL-Spiegel erzielt wird [200]. Eine signifikante Erhöhung der HDL-Fraktion war ebenfalls zu verzeichnen [200].
- Diabetiker mit Fettstoffwechselstörungen profitieren auf Grund des Wirkmechanismus besonders von den lipidsenkenden Effekten der Omega-3-Fettsäuren. Auch für diese Patientengruppe stellt Omega-3-Kon-

zentrat aufgrund der verschiedenen, synergistisch wirkenden Angriffspunkte das Mittel der Wahl zur Prävention diabetischer Folgeerkrankungen dar [172].

#### Literatur

- [1] Effects of Omega-3 Fatty Acids. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag, 1991.
- [2] Adam O, Reiter G, Zöllner N. Effect of linoleic acid in human diet on linoleic acid metabolism and prostaglandin biosynthesis. Conference on N3 Fatty Acids, Reading University, England, 16.–18.07.1984. 1984;128–129.
- [3] Almallah YZ, Richardson S, O'Hanrahan T, Mowat NAG, Brunt PW, Sinclair TS et al. Distal procto-colitis, natural cytotoxicity, and essential fatty acids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(5):804–809.
- [4] Andreassen AK, Hartmann A, Offstad J, Geiran O, Simonsen S. Hypertension prophylaxis with omega-3 fatty acids in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(6):1324–1331.
- [5] Arbuckle LD, MacKinnon MJ, Innis SM. Formula 18:2(n-6) and 18:3(n-3) content and ratio influence long-chain polyunsaturated fatty acids in the developing piglet liver and central nervous system. *J Nutr* 1994; 124(2): 289–298.
- [6] Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27(6):366–370.
- [7] Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, Reiber JH, Brusckhe AV, Buis B et al. Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985; 312(13):805–811.
- [8] Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB. Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:76–82.
- [9] Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over stud. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(4):432–437.
- [10] Astorga G, Cubillos A, Masson L, Silva JJ. Active rheumatoid arthritis: effect of dietary supplementation with omega-3 oils. A controlled double-blind trial. *Rev Med Chil* 1991; 119(3):267–272.
- [11] Bang HO, Dyerberg J. Fatty acid pattern and ischaemic heart disease [letter]. *Lancet* 1987; 1(8533):633.
- [12] Barbir M, Hunt B, Kushwaha S, Kehely A, Prescott R, Thompson GR et al. MaxEPA versus Bezafibrate in hyperlipidemic cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1992; 70(20):1596–1601.
- [13] Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE. Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res* 1985; 39(3):307–312.
- [14] Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Shaw DA, Smith S et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(1):18–22.
- [15] Bayorh MA, Williams EF, Ogbolu EC, Walker CE, Manor EL, Brown LG et al. Effects of MaxEPA on salt-induced hypertension: relationship to [3H]nitrobenzylthioinosine binding sites [published erratum appears in *Clin Exp Hypertens* 1996 Jul;18(5):729]. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18(1):37–49.
- [16] Bennett WM, Carpenter CB, Shapiro ME, Strom TB, Hefty D, Tillman M et al. Delayed omega-3 fatty acid supplements in renal transplantation. A double-blind, placebo-controlled study. *Transplantation* 1995; 59(3): 352–356.
- [17] Berbis P, Hesse S, Privat Y. [Essential fatty acids and the skin]. *Allerg Immunol (Paris)* 1990; 22(6):225–231.
- [18] Berry EM. Dietary fatty acids in the management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(4 Suppl):991S–997S.
- [19] Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, Bleehen SS. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988;(8582):378–380.
- [20] Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, Vessby B. Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1992; 22(10):645–650.
- [21] Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Allen T, Cowell C et al. Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med* 1998; 131(5):447–455.
- [22] Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Rogers S, Sweetnam PM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2(8666):757–761.
- [23] Burton JL. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *Lancet* 1989;(8628):27–30.
- [24] Calabrese JR, Rapport DJ, Shelton MD. Fish oils and bipolar disorder: a promising but untested treatment [comment]. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(5):413–416.
- [25] Carlson SE. Long-chain polyunsaturated fatty acids and development of human infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(430): 72–77.
- [26] Cartwright IJ, Pockley AG, Galloway JH, Greaves M, Preston FE. The effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on erythrocyte membrane phospholipids, erythrocyte deformability and blood viscosity in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1985; 55:267–281.
- [27] Cederholm TE, Berg AB, Johansson EK, Hellstrom KH, Palmblad JE. Low levels of essential fatty acids are related to impaired delayed skin hypersensitivity in malnourished chronically ill elderly people. *Eur J Clin Invest* 1994; 24(9):615–620.
- [28] Cendrowski W. Multiple sclerosis and MaxEPA. *Brit J Clin Pract* 1986; 40(9):365–367.
- [29] Chernenko GA, Barrowman JA, Kean KT, Herzberg GR, Keough KMW. Intestinal absorption and lymphatic transport of fish oil (MaxEPA) in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1004:95–102.
- [30] Christophe A, Robberecht E, De Baets F, Franckx H. Increase of long chain omega-3 fatty acids in the major serum lipid classes of patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metabol* 1992; 36(5–6):304–312.

Das vollständige Literaturverzeichnis ist beim Verlag erhältlich.

#### Anschrift des Autors:

Sven-David Müller  
Diätassistent und Diabetesberater DDG,  
Die Gesellschaft für Ernährungsmedizin  
und Diätetik e.V.,  
Wiss. Direktor: Prof. Dr. med. Helmut Mann  
Kurbrennenstraße 5, D-52066 Bad Aachen  
sdmueller@ernaehrungsmed.de  
www.ernaehrungsmed.de