

Internist

<https://doi.org/10.1007/s00108-019-00687-x>

© Der/die Autor(en) 2019

Redaktion

M. Wehling, Mannheim



C. von Schacky

Präventive Kardiologie, Medizinische Klinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Verwirrung um die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren

Betrachtung von Studiendaten unter Berücksichtigung des Omega-3-Index

Seit Jahren gibt es Verwirrung um die Ergebnisse der Forschung an Fischöl, das heißt Omega-3-Fettsäuren. Es ist an der Zeit, diese Verwirrung aufzulösen, und aus einer Perspektive zu berichten, die Klarheit schafft.

Fettsäuren – Omega-3-Fettsäuren

Das meiste Fett, das wir zu uns nehmen, nehmen wir als Fettsäuren zu uns. Im Körper nutzen wir Fettsäuren vielfältig: unter anderem zur Gewinnung (β -Oxidation) und Speicherung (Fettgewebe) von Energie, als Membranbestandteile (Phospholipiddoppelschicht) und als Ausgangssubstanzen für unzählige biologisch aktive Metaboliten (beispielsweise Eicosanoide). Je nach Zelle und Phospholipidsubklasse bestehen spezifische Fettsäuremuster, was für eine genaue Regulation dieser Spiegel spricht. Zudem wird jede einzelne Fettsäure spezifisch verwendet, wie etwa Omega-3-Fettsäuren erkennen lassen.

Wesentliche Omega-3-Fettsäuren sind die pflanzliche α -Linolensäure sowie Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) aus dem Meer. Aus α -Linolensäure gewinnt der Körper hauptsächlich Energie, biologisch aktive Metaboliten entstehen kaum. Menschen verwandeln α -Linolensäure nicht in relevanten Mengen zu EPA, und EPA nicht zu DHA [22]. Nach Zufuhr von DHA steigt allerdings EPA an. DHA, und nicht EPA, ist eine wesentliche Strukturfettsäure des Gehirns und muss für dessen

Aufbau und Unterhalt direkt zugeführt werden [23, 37].

EPA und DHA haben sowohl individuelle als auch gemeinsame biologische Aktivitäten, die aber nicht von α -Linolensäure ersetzt werden können; so wird etwa die Endothelfunktion von EPA und DHA, nicht aber von α -Linolensäure gebessert. Hohe Spiegel von EPA und DHA, nicht aber hohe Spiegel von α -Linolensäure sind mit einer geringen Gesamtmortalität und geringen Raten an kardiovaskulären und anderen relevanten Erkrankungen, wie Frühgeburten oder Major-Depression, assoziiert [17, 18, 21, 22, 29, 37].

» Die bisher gängige Gruppennomenklatur der Fettsäuren ist unbrauchbar

Auch innerhalb anderer Gruppen von Fettsäuren, etwa bei gesättigten, einfach ungesättigten oder trans-Fettsäuren, finden sich Unterschiede in Struktur, Biologie, Metabolismus und Prognose. Somit ist die bisher gängige Gruppennomenklatur der Fettsäuren unbrauchbar, und darauf beruhende Forschungsergebnisse und Leitlinien sind veraltet, was beispielsweise die Weltgesundheitsorganisation, nicht aber die Deutsche Gesellschaft für Ernährung zur Kenntnis nimmt [5].

Klassische Quellen für EPA+DHA sind Kaltwassermeeresfische wie Lachs oder Makrele. Allerdings hat sich die EPA+DHA-Menge in Lachs aus Aquakultur von 2005 bis 2015 halbiert, und Wildlachs wird nachhaltig – das heißt

nach dem Laichen – gefangen, wenn der Fettanteil minimal ist. EPA und DHA aus Makrele gehen bei der Zubereitung leicht verloren, da das Fett nicht im Muskel gespeichert ist. Langlebige Raubfische wie Hai oder Thunfisch enthalten EPA+DHA, sind häufig aber mit Methylquecksilber und/oder organischen Toxinen belastet. Supplemente enthalten keine oder kaum Toxine und ermöglichen eine effektivere Nutzung der begrenzten verfügbaren Mengen. Fisch- oder Krillölpräparate enthalten EPA+DHA in verschiedenen Konzentrationen. Biosynthetisch gewinnt man EPA+DHA aus Algen, was von Vegetariern und Veganern genutzt wird. Geplant ist, EPA+DHA aus genmanipuliertem Raps als Fischfutter einzusetzen, was, ebenso wie die Steigerung der Gewinnung aus Algen, die verfügbaren Mengen an EPA+DHA erhöhen wird. Das wird dringend benötigt, da bei Menschen in vielen Teilen der Welt ein Mangel an EPA+DHA festgestellt wurde ([42], **Abb. 1**).

Dieser Mangel wurde durch Messen des prozentualen Anteils von EPA+DHA in Erythrozyten (Omega-3-Index) in zahlreichen Ländern erkannt ([42]; **Abb. 1**). Der Omega-3-Index wird standardisiert mit der Methode des HS-Omega-3 Index® (Omegamatrix, Martinsried, Deutschland) erfasst, der die mit Abstand breiteste wissenschaftliche Datenbasis aller Messverfahren hat (z. B. [6, 10, 14, 15, 18, 19, 21, 22, 26, 36–39]). Da EPA+DHA in Erythrozyten mit EPA+DHA in allen anderen bisher untersuchten Zellen korreliert, ist der

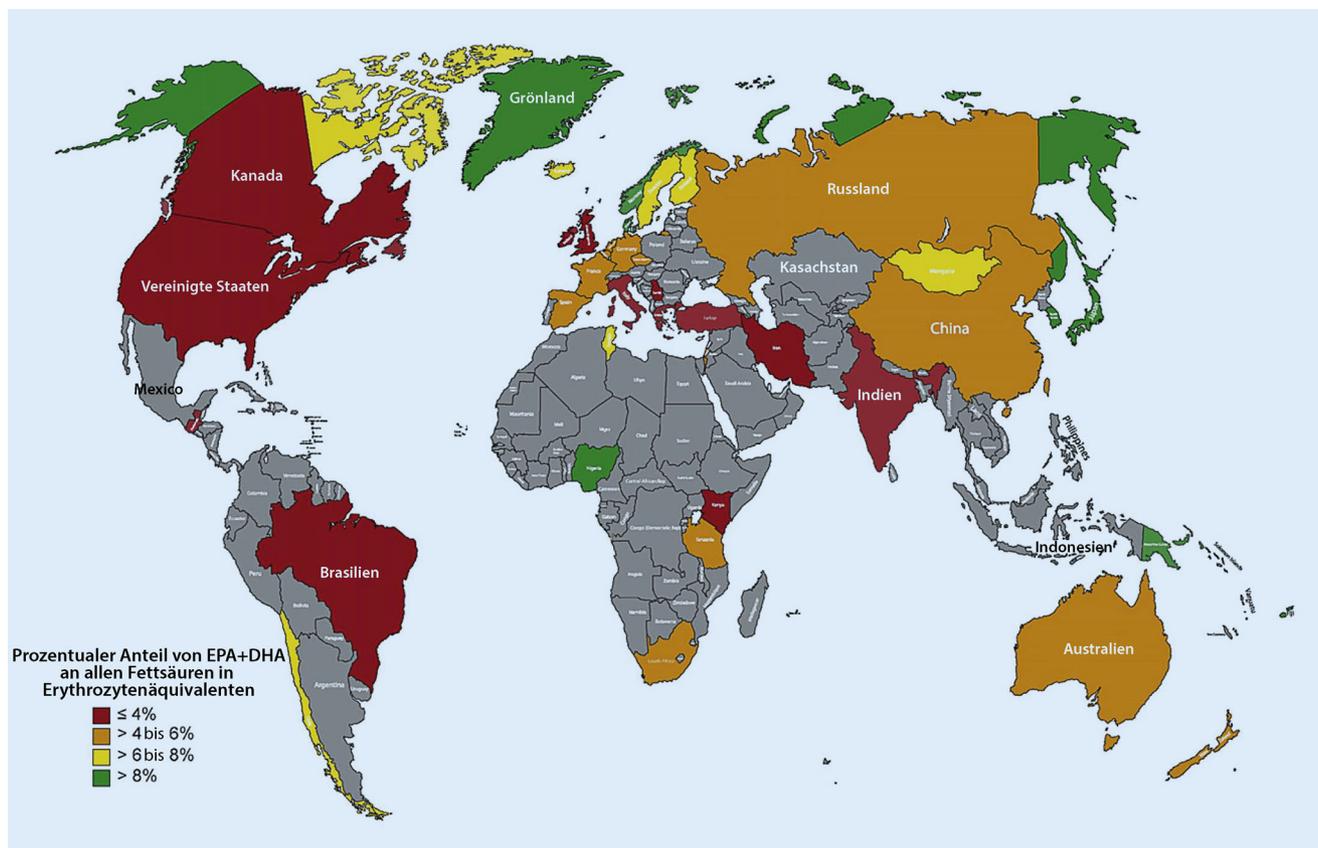


Abb. 1 ▲ Spiegel von EPA und DHA in Erythrozyten (Omega-3-Index) in verschiedenen Ländern der Welt. *DHA* Docosahexaensäure, *EPA* Eicosapentaensäure. (Adaptiert nach Stark et al. [42])

Omega-3-Index ein Biomarker für den EPA+DHA-Status einer Person [36]. Angeboten wird die Messung eines Omega-3-Index von einigen Labors in Deutschland; die Ergebnisse sind aber nach Ringversuchen nicht mit den Ergebnissen der Standardmethode vergleichbar. Dennoch werden die Ergebnisse auf den Zielbereich der Standardmethode von 8 bis 11 % bezogen, was unethisch ist. Mit der Standardmethode konnte in hunderttausenden Messungen kein Mensch mit Spiegeln unter 2 % oder über 20 % gefunden werden [36].

Vorteile des Bezugs auf Fettsäurespiegel anstelle der Dosis

Früher galt die Bioverfügbarkeit von Fettsäuren als unproblematisch [40]. Das Gegenteil ist wahr: Im Vergleich zu einer fettarmen Mahlzeit erhöht die Stimulation der Fettverdauung durch eine fettreiche Mahlzeit die Bioverfügbarkeit bis

zu 13-fach [40]. Das hat Bedeutung für die Bewertung von Studienergebnissen, da den Teilnehmern von Interventionsstudien mit EPA und/oder DHA generell geraten wurde, das Studienpräparat zum Frühstück einzunehmen [36]. Wenn es überhaupt eingenommen wird, ist das Frühstück in vielen Ländern eine fettarme Mahlzeit. So wurden in vielen Studien die Bioverfügbarkeit minimiert und neutrale Ergebnisse begünstigt [36, 40]. In Emulsion werden EPA und DHA bis zu 22-fach besser aufgenommen als aufgereinigt in einer Kapsel [36, 40]. Weiter ist die Bioverfügbarkeit bis zu 10-fach unterschiedlich in Abhängigkeit von der Matrix, mit der EPA und DHA aufgenommen wurden (Übersicht in [22]).

Kompliziert wird das Thema Bioverfügbarkeit weiter durch die große interindividuelle Variabilität der Aufnahme von EPA+DHA aus der gleichen Quelle, die von Person zu Person bis zu 13-fach unterschiedlich ist [36, 40]. Die große interindividuelle Variabilität der Aufnah-

me und die großen Unterschiede der Bioverfügbarkeit von EPA+DHA machen es praktisch unmöglich, eine Dosis als wirksam zu definieren. Dosisempfehlungen von Fachgesellschaften sind daher für Populationen, nicht aber für Individuen relevant.

» Dosisempfehlungen von Fachgesellschaften sind für Populationen relevant, nicht aber für Individuen

Aus dem gerade Diskutierten ergibt sich, dass Spiegel von EPA+DHA mit der Zufuhr nur in einem losen Zusammenhang stehen [36, 40]. Da generell Spiegel nicht nur von der Zufuhr bestimmt werden, sondern auch von anderen Faktoren wie Verteilungsraum und Katabolismus, lässt eine Erfassung der Ernährung kaum Rückschlüsse auf die Spiegel zu. Allerdings können Spiegel von EPA+DHA

Internist <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00687-x>
 © Der/die Autor(en) 2019

C. von Schacky

Verwirrung um die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren. Betrachtung von Studiendaten unter Berücksichtigung des Omega-3-Index

Zusammenfassung

Hintergrund. Über die Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren herrscht Verwirrung. Wissenschaftliche Untersuchungen brachten scheinbar keine Klarheit. Leitlinien und Regulierungsbehörden widersprechen einander.

Ziel der Übersicht. Der vorliegende Beitrag will Klarheit schaffen, indem statt der Zufuhr die Spiegel der Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) in Erythrozyten als prozentualer Anteil aller gemessenen Fettsäuren (Omega-3-Index) betrachtet werden.

Datenlage. Die breiteste Datenbasis aller Methoden zur Fettsäureanalytik hat der standardisierte HS-Omega-3 Index® (Omegamatrix, Martinsried, Deutschland). Er erfasst den EPA+DHA-Status einer Person

und liegt minimal bei 2%, maximal bei 20% und optimal zwischen 8 und 11%. In vielen westlichen Ländern, aber nicht in Japan oder Südkorea sind die Mittelwerte suboptimal. Suboptimale Werte korrelieren mit einer erhöhten Gesamtmortalität, einem plötzlichen Herztod, tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkten, anderen kardiovaskulären Erkrankungen, kognitiven Einschränkungen, Major-Depression, Frühgeburten und weiteren Gesundheitsproblemen. Interventionsstudien zu Surrogat- und Intermediärparametern zeigten viele positive Effekte, die, wenn gemessen, mit dem Omega-3-Index korrelierten. Wegen methodischer Mängel, die erst aus der Perspektive des Omega-3-Index erkennbar wurden, waren zahlreiche, auch große, Interventionsstudien

mit klinischen Endpunkten nicht positiv, was sich in den jeweiligen Metaanalysen spiegelt. In Interventionsstudien ohne methodische Mängel wurden die genannten klinischen Endpunkte vermindert.

Schlussfolgerung. Alle Menschen haben Spiegel von EPA+DHA. Bei methodisch korrekter Erfassung in Erythrozyten liegt der optimale Bereich zwischen 8 und 11%. Mangelzustände bedingen teils schwerwiegende Gesundheitsprobleme, denen mit optimalen Spiegeln vorgebeugt werden kann.

Schlüsselwörter

Eicosapentaensäure · Docosahexaensäure · Omega-3-Fettsäure-Mangel · Bioverfügbarkeit · Fischöl

Confusion about the effects of omega-3 fatty acids. Contemplation of study data taking the omega-3 index into consideration

Abstract

Background. Confusion reigns about omega-3 fatty acids and their effects. Scientific investigations did not appear to clarify the issue. Guidelines and regulatory authorities contradict each other.

Objective. This article provides clarity by considering not intake but levels of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in erythrocytes as a percentage of all fatty acids measured (omega-3 index).

Current data. The largest database of all methods of fatty acid analyses has been generated with the standardized HS-Omega-3 Index® (Omegamatrix, Martinsried, Deutschland). The omega-3 index assesses the in EPA+DHA status of a person, has a minimum

of 2%, a maximum of 20%, and is optimal between 8% and 11%. In many western countries but not in Japan or South Korea, mean levels are suboptimal. Suboptimal levels correlate with increased total mortality, sudden cardiac death, fatal and non-fatal myocardial infarction, other cardiovascular diseases, cognitive impairment, major depression, premature birth and other health issues. Interventional studies on surrogate and intermediary parameters demonstrated many positive effects, correlating with the omega-3 index when measured. Due to issues in methodology that became apparent from the perspective of the omega-3 index many, even large interventional trials with

clinical endpoints were not positive, which is reflected in pertinent meta-analyses. In contrast, interventional trials without issues in methodology the clinical endpoints mentioned were reduced.

Conclusion. All humans have levels of EPA+DHA that if methodologically correctly assessed in erythrocytes, are optimal between 8% and 11%. Deficits can cause serious health issues that can be prevented by optimal levels.

Keywords

Eicosapentaenoic acid · Docosahexaenoic acid · Fatty acids, omega-3, deficiency · Biological availability · Fish oils

durch Anreicherung der Ernährung mit EPA bzw. DHA erhöht werden. In allen epidemiologischen Studien ebenso wie in Interventionsstudien korrelierten die klinischen Effekte eng mit den Spiegeln von EPA+DHA in Erythrozyten, deutlich weniger eng mit der Zufuhr [8, 18, 19, 29, 35–39, 41]. Zusammenfassend macht es daher Sinn, EPA+DHA individuell nach Spiegel zu dosieren, ähnlich wie Antihypertensiva nach dem Zielblutdruck

oder Lipidsenker nach dem Low-density-Lipoprotein(LDL)-Zielwert dosiert werden.

Widersprüchliche Studienergebnisse

Der EPA+DHA-Status, bezogen auf die Ausgangsspiegel, war bisher kein Kriterium bei der Rekrutierung von Teilnehmern für Interventionsstudien. Ge-

nerell nehmen an Interventionsstudien eher Personen teil, die sich für das untersuchte Thema interessieren. So fanden sich beispielsweise in ASCEND recht hohe mittlere Ausgangsspiegel der Teilnehmer, die durch die Intervention mit 410 mg EPA + 340 mg DHA pro Tag gering anstiegen [4]. Bei Personen mit hohen Ausgangsspiegeln ist kein oder nur ein geringer Effekt der Intervention mit EPA und/oder DHA zu erwarten [36].

Ausgangsspiegel von EPA+DHA in Studienpopulationen sind statistisch normal verteilt, wie bei allen bisher untersuchten Populationen. Zusammen mit der großen interindividuellen Variabilität der Aufnahme und den Problemen der Bioverfügbarkeit bedeutet dies, dass in einem hohen Prozentsatz der Interventionsstudien die bei den Studienteilnehmern erreichten Spiegel von EPA+DHA zwischen Placebo und Verum vergleichbar waren – was den Nachweis eines Effekts der Intervention mit EPA+DHA im Vergleich mit Placebo bis zur Unmöglichkeit erschweren kann [36]. Auch hier war ASCEND ein typisches Beispiel [4].

» Bei hohen Ausgangsspiegeln ist kein oder ein geringer Effekt der EPA- und/oder DHA-Gabe zu erwarten

Hohe Dosierungen von Omega-3-Fettsäuren, wie etwa in REDUCE-IT oder JELIS, oder eine gute Bioverfügbarkeit von EPA+DHA (beispielsweise durch Fischkonsum in DART) trennen die während der Interventionsstudie erreichten Spiegel ebenso wie die – damals zufällige – Rekrutierung einer Studienpopulation mit homogen niedrigen Ausgangswerten in GISSI-HF, einer Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz [6, 34, 36]. Diese Studien hatten positive Ergebnisse. Neutrale Ergebnisse großer Interventionsstudien, wie von ASCEND, VITAL oder OMEGA, erklären sich aus den gerade diskutierten Mängeln in Studiendesign oder -durchführung [4, 36]. Diese Mängel finden sich in der überwiegenden Mehrheit der großen Interventionsstudien, weshalb konventionelle Metaanalysen, wie Cochrane-Metaanalysen, keine Wirksamkeit finden konnten [1, 36]. Die European Society of Cardiology hat 2016 für die Zukunft vorgeschlagen, Biomarker bei Studienteilnehmern als Einschlusskriterium zu nutzen und im Verlauf zu verfolgen [20].

Cochrane-Metaanalysen und Regulierungsbehörden vs. Leitlinien

Bei Omega-3-Fettsäuren kann man daher exemplarisch betrachten, was es bedeutet, ohne hinreichende Kenntnis von wichtigen Aspekten der untersuchten Substanzen wie Ausgangsspiegeln oder Bioverfügbarkeit große Interventionsstudien zu beginnen [36]. Weder Cochrane-Analysen noch Regulierungsbehörden berücksichtigen allerdings die hier diskutierten Mängel in Studiendesign und -durchführung. Daraus ergeben sich dann Stellungnahmen wie „Erhöhter Verzehr von Omega-3-Fettsäuren laut Cochrane weitgehend nutzlos.“ oder von der European Medical Agency: „Omega-3 fatty acid medicines no longer considered effective in preventing heart disease“ (Deutsches Ärzteblatt 31.07.2018 [11], European Medical Agency 01.02.2019, deutsche Übersetzung: „Omega-3-Fettsäure-Präparate gelten nicht länger als wirksam in der Prävention von Herzerkrankungen“). Es ist fraglich, ob Methoden und Behörden, die für Pharmaka geschaffen wurden, für Substanzen, ohne die kein Mensch lebt, überhaupt adäquat sind. Die wesentlichen kardiologischen Fachgesellschaften – American Heart Association und European Society of Cardiology – empfehlen Omega-3-Fettsäuren durchaus zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. zur kardiovaskulären Prävention [3, 31]. Im Gegensatz zu Metaanalysen oder Statements von Regulierungsbehörden entstehen Leitlinien eher unter Mitarbeit von Experten zum jeweiligen Thema, die nicht nur die Ergebnisse von Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten und ihre Metaanalysen bewerten, sondern die Gesamtheit der wissenschaftlichen Evidenz.

Im Folgenden wird der gegenwärtige Stand der Forschung zu einigen wesentlichen Wirkungen von EPA und DHA kurz referiert.

Herz

Kardiovaskuläre Prävention

Epidemiologisch zeigte sich in der Framingham-Studie, der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC) und anderen wesentlichen epidemiologischen Studien, dass höhere Spiegel von EPA und DHA in Erythrozyten mit einer niedrigeren Gesamtmortalität, einem selteneren plötzlichen Herztod sowie weniger tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkten, Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen (z. B. [18, 21]). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in anderen Fettsäurekompartments [8].

Ein niedriger Omega-3-Index korreliert mit einem erhöhten Blutdruck [14]. Eine Erhöhung des Omega-3-Index senkt den Blutdruck und die Herzfrequenz, Triglyzeride und zahlreiche Biomarker der Inflammation, erhöht die Herzfrequenzvariabilität und verbessert die Endothelfunktion; das heißt, mehrere Surrogatparameter bzw. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen werden verbessert [2, 36]. Auch Intermediärparameter, wie Regression und Progression koronarer Läsionen, oder Parameter der linksventrikulären Struktur und Funktion werden so positiv beeinflusst [19, 36].

Wie oben diskutiert, waren Ergebnisse großer Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten positiv, wenn bei Studiendesign bzw. -durchführung die oben diskutierten methodischen Mängel (eher zufällig) vermieden wurden. Wie erwähnt, unterstützen die Leitlinien der wesentlichen kardiologischen Fachgesellschaften den Einsatz der Omega-3-Fettsäuren in der kardiovaskulären Prävention bzw. der sekundären Prävention [3, 31].

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion. Niedrige Spiegel von EPA+DHA gehen der Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion („heart failure with reduced ejection fraction“ [HFrEF]) voraus [6]. Patienten mit Herzinsuffizienz haben sehr niedrige Spiegel [6]. Neben den gerade genannten Besserungen von Surrogat- und Intermediär-

parametern weiß man aus mechanistischen Interventionsstudien, dass durch EPA+DHA Parameter der linksventrikulären Funktion wie Auswurffraktion, „fractional shortening“ sowie enddiastolisches und endsystolisches Volumen gebessert werden, was sich in einer verbesserten körperlichen Leistung, beispielsweise gemessen als maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max), bemerkbar macht [38]. Strukturelle Parameter des linken Ventrikels, wie die in der Magnetresonanztomographie erfasste Fibrose oder Infarktgröße, wurden ebenfalls verbessert, und zwar in Abhängigkeit vom Omega-3-Index [19]. In einer großen Interventionsstudie mit klinischen Endpunkten wurde – aus oben diskutierten Gründen – der Zielbereich für den Omega-3-Index nicht erreicht, aber Gesamtmortalität und Rehospitalisierungen vermindert [6].

Entsprechend empfehlen die Leitlinien der wesentlichen kardiologischen Fachgesellschaften Omega-3-Fettsäuren bei Herzinsuffizienz zusätzlich zur anderweitigen Therapie [33]. Dosierungen werden kaum noch genannt, weshalb eine individuell dosierte Gabe von EPA+DHA mit dem Ziel eines Omega-3-Index von 8 bis 11 % sinnvoll erscheint.

Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion. Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion („heart failure with preserved ejection fraction“ [HFpEF]) ist die Datenlage zu EPA+DHA noch unklar. Der Einsatz wird von den genannten Leitlinien nicht unterstützt.

Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern ist die Datenlage hinsichtlich Epidemiologie, Wirkmechanismen und klinischen Studien zur Prävention und Behandlung unklar.

Blutdruck

Fraglos senken EPA und DHA auch den Blutdruck, wie in mehreren Metaanalysen von entsprechenden Interventionsstudien nachgewiesen wurde (z. B. [2]). Dies bedeutet, zusammen mit aktuellen epidemiologischen Daten, dass niedrige Spiegel von EPA+DHA in Erythrozyten eine Ursache von erhöhten Blutdruckwerten sein können [14]. In den Leitli-

nien der European Society of Cardiology und European Society of Hypertension zur Hochdrucktherapie hingegen wird ohne wissenschaftliche Evidenz Olivenöl, nicht EPA+DHA, als blutdrucksenkend empfohlen [13]. Olivenöl ist reich an Ölsäure. Vor dem Hintergrund, dass Ölsäurespiegel in Erythrozyten den Konsum von Olivenöl reflektieren und höhere Spiegel von Ölsäure mit einer kürzeren Lebenserwartung assoziiert sind als niedrigere Spiegel, ist diese Empfehlung unverständlich [10].

Lipide

EPA und DHA senken dosisabhängig Triglyzeride [2, 36]. Für diese Indikation gibt es ein zugelassenes und erstattungsfähiges Konzentrat, das in Abhängigkeit vom Effekt in einer Dosis von bis zu 3,6g/Tag (4 Kapseln) verordnet werden kann. Triglyzeride werden gleichermaßen von EPA als auch von DHA gesenkt. Metaanalysen zeigen, dass die pflanzliche α -Linolensäure unwirksam und eine Ernährungsumstellung Supplementen deutlich unterlegen ist [24]. Aktuelle Leitlinien empfehlen EPA+DHA zusätzlich zur Gabe eines Statins [12].

Bei Personen mit Diabetes senken EPA und DHA das LDL-Cholesterin, während bei Personen ohne Diabetes LDL gering steigt [30, 36]. Dies erklärt sich durch Wirkungen auf LDL-Subklassen. EPA und DHA senken Small-dense-LDL, das bei Personen mit Diabetes den wesentlichen Teil ausmacht, und heben Large-bouyant-LDL an, was in Summe zu einem LDL-Anstieg bei Personen ohne Diabetes führt [36].

Nichtalkoholische Fettleber

Laut einer aktuellen Metaanalyse senken EPA und DHA bei nichtalkoholischer Fettleber Leberfett und Leberenzyme, was die Ergebnisse früherer kleinerer Metaanalysen relativiert [45]. Wenn gemessen, korrelierte der Effekt mit dem Einbau von EPA+DHA in die Erythrozyten [41]. Trotzdem wird in einer aktuellen Leitlinie der Einsatz von EPA+DHA zur Behandlung der nichtalkoholischen Fettleber abgelehnt [32].

Gehirn

Hirnstruktur und Kognition

Wie erwähnt, ist DHA die wesentliche Strukturfettsäure des menschlichen Gehirns und muss für dessen Aufbau und Unterhalt stets verfügbar sein. Zudem modulieren EPA und DHA die Durchblutung und inflammatorische Vorgänge positiv. Epidemiologisch gehen höhere Spiegel von EPA+DHA in Erythrozyten in jedem bisher untersuchten Alter mit besseren komplexen Hirnleistungen wie exekutiver Funktion, Aspekten des Erinnerungsvermögens, Reaktionszeit und ähnlichen Parametern einher [26, 37]; in Interventionsstudien wurden die genannten Parameter durch EPA+DHA gebessert. Ein „altersbedingter“ Verlust von Hirnsubstanz wurde durch eine Erhöhung des Omega-3-Index auf ein Drittel reduziert [37]. Wenn gemessen, korrelierte die Verbesserung kognitiver Funktionen mit dem Anstieg der Omega-3-Fettsäuren in den Erythrozyten [37]. Interventionsstudien mit einer täglichen Dosis >800 mg DHA zeigten konsistent positive Resultate hinsichtlich kognitiver Parameter, da diese Dosis ausreichend gewesen sein dürfte, die Spiegel von Placebo und Verum zu trennen [37].

Die oben diskutierten Mängel in Design und Durchführung bedingten neutrale Ergebnisse zahlreicher Interventionsstudien und entsprechender Metaanalysen (s. oben). Leitlinien empfehlen EPA+DHA zur Besserung komplexer kognitiver Funktionen oder zur Prävention der Entwicklung einer Demenz bisher nicht.

Psychiatrische Erkrankungen

Vor und bei Major-Depression finden sich konsistent niedrige Spiegel von EPA+DHA [17]. Die Wahrscheinlichkeit eines Suizids hängt von den Spiegeln von EPA+DHA in Erythrozyten ab [37]. Ein wesentlicher Wirkmechanismus von EPA+DHA liegt wohl in der Hemmung von Entzündungen in Hirnarealen, die für Major-Depression charakteristisch sind [37]. Wie oben erwähnt, dürften Verbesserungen von Struktur und Durchblutung ebenfalls beitragen. In Metaanalysen von Interventionsstudien finden sich recht konsistent positive

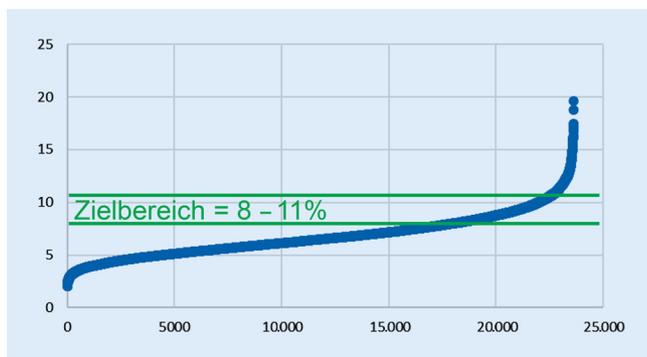


Abb. 2 ▲ Omega-3-Index in 23.615 Erythrozytenproben in Europa, gemessen mit der HS-Omega-3-Index®-Methode (Omegamatrix, Martinsried, Deutschland). Ergebnisse <2% fanden sich nicht, ebenso wenig Ergebnisse >20%. $n (< 8\%) = 17.984 (76,15\%)$; $n (\text{im Zielbereich}) = 4831 (20,45\%)$; $n (> 11\%) = 799 (3,38\%)$

Effekte der Behandlung der Major-Depression mit EPA+DHA, insbesondere wenn der Anteil von EPA den Anteil von DHA beim verwendeten Omega-3-Fettsäure-Supplement übersteigt, was auch von ersten Leitlinien entsprechend empfohlen wird [7].

Bei der bipolaren Erkrankung fanden sich niedrige Spiegel von EPA+DHA nicht mit der gleichen Konsistenz wie bei der Major-Depression [28]. Eine Metaanalyse von Interventionsstudien war positiv [17], in Leitlinien findet sich bisher keine Empfehlung.

» Psychopathologische Aspekte korrelieren invers mit dem Omega-3-Index

Omega-3-Fettsäuren können laut einer entsprechenden Metaanalyse von Interventionsstudien zur Anxiolyse eingesetzt werden [43]. Aspekte der Psychopathologie, wie Feindseligkeit oder aggressives bzw. antisoziales Verhalten, korrelierten invers mit dem Omega-3-Index [37]; Ergebnisse von Interventionsstudien waren vielversprechend [9]. Weitere psychiatrische Erkrankungen werden gegenwärtig erforscht.

Schwangerschaft und Stillzeit

Seit 2007 wird von Fachgesellschaften empfohlen, in der Schwangerschaft 200 mg DHA täglich zusätzlich zuzuführen, was 2018 in leicht abgeschwächter Form wiederholt wurde [23]. In

Deutschland supplementieren etwa 15% der Schwangeren [15]. Mit und ohne Supplementierung erreichte nur eine kleine Minderheit der untersuchten Frauen den Zielbereich des Omega-3-Index von 8 bis 11%, der auch in der Schwangerschaft gilt [15]. Diese Daten zeigen abermals, dass es keinen Sinn ergibt, Individuen eine Dosis zu empfehlen, wie oben bereits diskutiert [15].

» Viele Mütter verarmen in und nach der Schwangerschaft an Omega-3-Fettsäuren

Niedrige Spiegel von Omega-3-Fettsäuren sind kausal für Frühgeburten [27, 29]. Mit Omega-3-Fettsäuren lassen sich die perinatale Mortalität, Frühgeburten und weitere perinatale Komplikationen für Kind und Mutter vermindern [27]. In mehreren Interventionsstudien mit hoher Dosierung wurden Asthma und persistierendes Keuchen vermindert sowie die kindliche körperliche Entwicklung gefördert [25, 44]. Vermutlich lassen sich auch die kognitiven Fähigkeiten des Kindes bessern, wenn ein Omega-3-Index von 8 bis 11% angestrebt wird [23]. Da DHA und andere Fettsäuren über die Plazenta von der Mutter zum Kind gepumpt werden, um beim Kind einen Omega-3-Index von etwa 10% zu erreichen, verarmen viele Mütter in und nach der Schwangerschaft an Omega-3-Fettsäuren, was unter anderem für Wochenbettdepression verantwortlich sein dürfte [15]. Negative Effekte sind

nicht bekannt. Daher unterstützt die gegenwärtige Datenlage weniger die Empfehlung an Schwangere, 200 mg DHA zusätzlich einzunehmen, als vor, während und nach der Schwangerschaft den Omega-3-Index zu bestimmen und individuell dosiert zu supplementieren.

Weitere Anwendungen sind zahlreich und können im Rahmen dieses Beitrags nicht allumfassend erwähnt werden: Leistungssportler minimieren Muskelkater, verbessern ihre Reaktionszeit und Effektivität und mindern Folgen von Hirntraumata durch eine gezielte, Omega-3-Index-basierte, Supplementierung [39]. Symptome von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie chronischer Polyarthritiden werden tolerabler bei einem Omega-3-Index um 15% [16].

Sicherheit und Verträglichkeit

Laut der European Food Safety Authority sind bis zu 5 g/Tag EPA+DHA sicher. Wir meinen, dass ein Omega-3-Index $\geq 16\%$ vermieden werden sollte, da in JELIS und REDUCE-IT unter Verum 0,1% mehr Blutungen pro Jahr gesehen wurden als unter Placebo [34, 36]. Bei einem Omega-3-Index $< 11\%$ sprechen epidemiologische Daten eher für höhere Werte als für niedrigere, auch bei Patienten mit Antikoagulation, da das Überleben länger und Blutungen nicht häufiger sind [35]. Die Verträglichkeit von EPA+DHA war in großen Interventionsstudien ähnlich wie die von Placebo [36].

Mangel

Bei hunderttausenden Analysen menschlicher Erythrozyten fand sich kein Omega-3-Index $< 2\%$ und keiner $> 20\%$. Kein Mensch lebt ohne Spiegel von EPA+DHA. In Europa lagen bei 23.615 Messungen 76,15% der Gemessenen unter 8%, das heißt, sie hatten suboptimale Spiegel (■ Abb. 2). Wie oben diskutiert, manifestieren sich suboptimale EPA+DHA-Spiegel in eingeschränkter Lebenserwartung, Herzerkrankungen, Frühgeburten und in weiteren teils schwerwiegenden Gesundheitsproblemen. Ein Ausgleich dieses Mangels ist sicher und verträglich, zudem hat er zahlreiche positive gesundheitliche Ef-

fekte. Korrekt kann der Mangel nur mit dem HS-Omega-3 Index[®] diagnostiziert werden.

Fazit für die Praxis

- Bei den Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA ist nicht die Zufuhr, sondern der Spiegel entscheidend.
- Standardisiert werden die Spiegel als prozentualer Anteil von 26 Fettsäuren in Erythrozyten mit der HS-Omega-3-Index[®]-Methode (Ome-gamatrix, Martinsried, Deutschland) gemessen; so entstand die größte Fettsäuredatenbasis.
- Minimale Spiegel der beiden Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA braucht der Mensch zum Leben; 76 % haben bei uns einen Mangel.
- Studien müssen Ausgangsspiegel von EPA+DHA berücksichtigen, ebenso wie ihre komplizierte und individuelle Bioverfügbarkeit. Das wurde bisher übersehen, was neutrale Ergebnisse vieler Interventionsstudien und ihrer Metaanalysen erklärt.
- Daten zu Epidemiologie und Wirkmechanismen sowie viele Interventionsstudien – die methodische Fehler eher zufällig vermieden – zeigten, dass durch einen Omega-3-Index im optimalen Bereich von 8 bis 11 % das Risiko für Gesamtmortalität, Herzinfarkte, andere kardiale Erkrankungen, kognitive Einschränkungen, Major-Depression, Frühgeburten und weitere gravierende Gesundheitsprobleme reduziert wird.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. C. von Schacky
Präventive Kardiologie,
Medizinische Klinik I, Ludwig-
Maximilians-Universität
München
Ziemssenstr. 1, 80336 Mün-
chen, Deutschland
clemens.vonschacky@
med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. von Schacky betreibt Ome-gamatrix, ein Labor zur Fettsäureanalytik. Vortrags- und Beratungshonorare erhielt C. von Schacky von BASF/Pronova, Huntsworth Medical, DSM, Marine Ingredients und Norsan.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al (2018) Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub3>
2. AbuMweis S, Jew S, Tayyem R, Agraib L (2018) Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *J Hum Nutr Diet* 31:67–84
3. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology, Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM et al (2017) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 135:e867–e884
4. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Maffham M, Wallendszus K et al (2018) Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 379:1540–1550
5. Astrup A, Bertram HC, Bonjour JP et al (2019) WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ* 366:l4137
6. Berliner D, Mattern S, Wellige M et al (2019) The omega-3 index in patients with heart failure: a prospective cohort study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 140:34–41
7. CANMAT Depression Work Group, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G et al (2016) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 5. complementary and alternative medicine treatments. *Can J Psychiatry* 61:576–587
8. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al (2014) Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 160:398–406 (Erratum in: *Ann Intern Med.* 160:658.)
9. Choy O, Raine A (2018) Omega-3 supplementation as a dietary intervention to reduce aggressive and antisocial behavior. *Curr Psychiatry Rep* 20:32
10. Delgado GE, Krämer BK, Lorkowski SE, März W, von Schacky C, Kleber ME (2017) Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality—the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *J Clin Lipidol* 11:126–135
11. Deutsches Ärzteblatt (2018) <https://www.aerzteblatt.de/n96810>
12. ESC Scientific Document Group, Catapano AL, Graham I, De Backer G et al (2016) 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999–3058
13. ESC Scientific Document Group, Williams B, Mancia G, Spiering W et al (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:3021–3104
14. Filipovic MG, Aeschbacher S, Reiner MF et al (2018) Whole blood omega-3 fatty acid concentrations are inversely associated with blood pressure in young, healthy adults. *J Hypertens* 36:1548–1554
15. Gellert S, Schuchardt JP, Hahn A (2016) Higher Omega-3 Index and DHA status in pregnant women compared to lactating women—results from a German nation-wide cross-sectional study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 109:22–28
16. Gioixari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP (2018) Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 45:114–124
17. Grosso G, Pajak A, Marventano S et al (2014) Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE* 9(5):e96905
18. Harris WS, Tintle NL, Etherton MR, Vasan RS (2018) Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Clin Lipidol* 12:718–727
19. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV et al (2016) Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL randomized clinical trial. *Circulation* 134:378–391
20. Jackson N, Atar D, Borentain M et al (2016) Improving clinical trials for cardiovascular diseases: a position paper from the Cardiovascular Round Table of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 37:747–754
21. Kleber ME, Delgado GE, Lorkowski S, März W, von Schacky C (2016) Omega-3 fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography—the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 252:157–181
22. Köhler A, Heinrich J, von Schacky C (2017) Bioavailability of dietary omega-3 fatty acids in a variety of sausages in healthy individuals. *Nutrients* 9:629
23. Koletzko B, Cremer M, Flohköter M et al (2018) Ernährung und Lebensstil vor und während der Schwangerschaft—Handlungsempfehlungen des bundesweiten Netzwerks Gesund ins Leben. *Geburthilfe Frauenheilkd* 78:1262–1282
24. Leslie MA, Cohen DJ, Liddle DM, Robinson LE, Ma DW (2015) A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids Health Dis* 14:53

25. Lin J, Zhang Y, Zhu X, Wang D, Dai J (2018) Effects of supplementation with omega-3 fatty acids during pregnancy on asthma or wheeze of children: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:1–10
26. Lukaszek K, von Schacky C, Kruse J, Ladwig K (2018) Cognitive impairment is associated with low Omega-3 Index in the elderly. Results from the KORA-Age study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 42:236–245
27. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M (2018) Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003402.pub3>
28. McNamara RK, Welge JA (2016) Meta-analysis of erythrocyte polyunsaturated fatty acid biostatus in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 18:300–306
29. Olsen SF, Halldorsson TI, Thorne-Lyman AL et al (2018) Plasma concentrations of long chain N-3 fatty acids in early and mid-pregnancy and risk of early preterm birth. *EBioMedicine* 35:325–333
30. O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ et al (2018) Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 17:98
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37:2315–2381
32. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S et al (2019) ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 38:485–521
33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
34. REDUCE-IT Investigators, Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al (2019) Cardiovascular risk reduction with Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11–22
35. Reiner MF, Stivala S, Limacher A et al (2017) Omega-3 fatty acids predict recurrent venous thromboembolism or total mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 17:47
36. von Schacky C (2015) Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease—an uphill battle. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 92:41–47
37. von Schacky C (2016) ω-3 Fettsäuren und Hirnfunktion. *Orthomol Med* 2:6–10
38. von Schacky C (2017) Omega-3 Fettsäuren bei Herzinsuffizienz. *Erfahrungsheilkunde* 66:200–207. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118047>
39. von Schacky C (2018) Omega-3 Fettsäuren – Spiegel rauf im Leistungssport. *Sportarztzeitung* 1:74–78
40. Schuchardt JP, Hahn A (2013) Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 89:1–8
41. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, al Study WEL-COME (2014) Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome study. *Hepatology* 60:1211–1221
42. Stark KD, Van Elswyk ME, Higgins MR, Weatherford CA, Salem N Jr (2016) Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res* 63:132–152
43. Su KP, Tseng PT, Lin PY et al (2018) Association of use of omega-3 polyunsaturated fatty acids with changes in severity of anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 1:e182327
44. Vinding RK, Stokholm J, Sevelsted A et al (2018) Effect of fish oil supplementation in pregnancy on bone, lean, and fat mass at six years: randomised clinical trial. *BMJ* 362:k3312
45. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE (2018) Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 97:e12271