

In-vitro-Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Mischungsverhältnisse an ω -3- und ω -6-Fettsäuren auf die Thrombozytenaggregation und Thromboxansynthese in Humanthrombozyten

S. Stroh und I. Elmadafa

Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Wien

Zusammenfassung: Durch Inkubation plättchenreichen Plasmas (PRP) mit gleichen molaren Mengen an Eicosapentaen-, Docosahexaensäure (EPA, DHA) als wichtigsten Vertretern der ω -3-Fettsäuren (FS) und Linolsäure als Vertreter der ω -6-FS sowie Mischungen aus zwei bzw. den drei Fettsäuren mit und ohne Tocopherolzusatz sollte der Einfluß der getesteten Fettsäuren auf die Thrombozytenaggregation und die Thromboxan-B- bzw. Prostaglandin-E-Synthese untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden mit Thrombozyten von jungen, erwachsenen Männern (Durchschnittsalter $26,6 \pm 8$ Jahre) durchgeführt. Die Messung der Aggregation und der Thromboxansynthese erfolgte nach 30- und 60minütiger Inkubation. Das Rauchverhalten wurde nicht berücksichtigt.

Bei Inkubation der Thrombozyten mit DHA und EPA jeweils allein sowie mit einer FS-Mischung, in der die ω -3-FS dominierten (ω -3/ ω -6 = 15/1), war ein signifikanter Rückgang ($p < 0,05$) der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation zu beobachten.

Tocopherol, Linolsäure und die linolsäurereichen Medien (ω -3/ ω -6 = 1/4) inhibierten die Aggregation nur geringfügig.

Bei der Thromboxansynthese, die bei der Anregung der Thrombozyten zur Aggregation eine wichtige Rolle spielt, konnte kein einheitlicher Einfluß der ω -3-FS gefunden werden. EPA und die Mischung aus EPA und DHA senkten die TXB₂-Synthese signifikant ($p < 0,05$). Die alleinige Inkubation mit DHA sowie die linolsäurereichen Medien führten dagegen zu einem tendenziellen Anstieg der Syntheserate, der jedoch die Aggregation nicht steigerte. Diese Beobachtung weist auf die Bildung des weniger aggregatorisch wirkenden TXA₃ hin. Ein Einfluß von Tocopherol war auch hier nicht festzustellen.

Abbreviation index

- AA Arachidonsäure
- DHA Docosahexaensäure
- EPA Eicosapentaensäure
- FS Fettsäure
- PG Prostaglandin
- PRP plättchenreiches Plasma
- TX Thromboxan

Summary: In order to estimate the influence of the tested fatty acids on platelet aggregation, synthesis of prostaglandin E and thromboxane B in vitro, platelet rich plasma (PRP) was incubated with the ω -3 fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), with linoleic acid as representative of the ω -6 fatty acids, as well as with mixtures of EPA and DHA and all fatty acids, resp., with and without addition of α -tocopherol.

For the determinations, platelets were prepared from blood of young adult male volunteers (age 26.6 ± 8 years). Platelet aggregation and synthesis of thromboxane were measured after 30 and 60 min of incubation. Smoking habits were not regarded.

The incubation of platelets with DHA and EPA itself, as well as the mixture of fatty acids dominated by ω -3 fatty acids (ω -3/ ω -6 = 15/1) caused a significant decrease ($p < 0.05$) of collagen-induced platelet aggregation.

Tocopherol, linoleic acid, and the linoleic-acid-rich mixtures (ω -3/ ω -6 = 1/4) caused only a slight inhibition of platelet aggregation.

No uniform influence of ω -3 fatty acids could be observed that showed their influence on synthesis of thromboxane to be of importance for the promotion of platelet aggregation. EPA and the mixture of EPA and DHA did decrease thromboxane synthesis significantly ($p < 0.05$). On the other hand, single incubation with DHA as well as with linoleic acid rich mixtures caused a statistically not significant increase of rate of the synthesis, which did not increase the aggregation. This observation indicates the formation of less effective TXA₂. An influence of tocopherol could also not be observed.

Schlüsselwörter: Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, Linolsäure, Thrombozytenaggregation, Thromboxan-B- und Prostaglandin-E-Synthese

Key words: eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, linoleic acid, platelet aggregation, thromboxane B and prostaglandin E synthesis

Einleitung

Es liegt eine große Zahl von Untersuchungen über die Wirkung oral verabreichter Fischölpräparate auf die Blutlipide und die Blutgerinnung mit besonderer Betrachtung der Thrombozytenfunktion vor.

Grundlage der Diskussion über den Einsatz von Fischölen in der Prophylaxe und Therapie thrombotischer Erkrankungen ist das Eingreifen der in Fischölen enthaltenen ω -3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA)) in den Eicosanoidstoffwechsel.

Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen Thrombusbildung und -auflösung. Die Thrombusbildung wird dabei von dem im Thrombozyten aus Arachidonsäure (AA) gebildeten Thromboxan A₂ (TXA₂) gefördert. Ihm steht das im Gefäßendothel synthetisierte, antiaggregatorische Prostacyclin, auch Prostaglandin I₂ (PGI₂) genannt, als Antagonist gegenüber (10, 23).

Bei der Thrombozytenaggregation handelt es sich um eine sich selbst verstärkende Reaktion. Der aggregierende Thrombozyt setzt mit Hilfe der Enzyme Phospholipase A₂ und Phospholipase C aus den Membranphospholipiden die am zweiten C-Atom des Glycerins lokalisierte Fettsäure, meist AA, frei, aus der er TXA₂ bildet. Daneben speichert der Thrombozyt in seinen „dense granula“ ADP und Serotonin. Sowohl TXA₂ als auch die in den Granula gespeicherten Substanzen werden von den aggregierten

Thrombozyten abgegeben und regen weitere Thrombozyten zur Aggregation an, so daß sich innerhalb kürzester Zeit große Thrombozytenaggregate bilden, die unter physiologischen Bedingungen Defekte in der Gefäßwand verschließen können (13).

Auch ω -3-Fettsäuren können in die Membranphospholipide eingebaut werden. Wird an Stelle von Arachidonsäure EPA freigesetzt, so entsteht unter Einwirkung des gleichen Enzymsystems an Stelle von TXA₂ das TXA₃ und statt PGI₂ das PGI₃. TXA₃ regt jedoch die Thrombozyten nicht oder nur in sehr geringem Maße zur Aggregation an, während das in der Gefäßwand gebildete PGI₃ ebenso wirksam wie das aus AA entstehende PGI₂ sein soll (19, 24).

Darüber hinaus ist EPA ein wesentlich schlechteres Substrat für die Cyclooxygenase, das Schlüsselenzym der Eicosanoidsynthese, als AA, was zu einer Verlangsamung der Fettsäureumsetzung und damit zu einer verringerten Thromboxansynthese führt (8, 15, 21).

DHA wird nicht von der Cyclooxygenase umgesetzt. In Membranphospholipide inkorporierte DHA soll die Phospholipaseaktivität und damit die Freisetzung der Fettsäuren hemmen, was ebenfalls zu einer herabgesetzten TX-Synthese führt (5, 6).

Die durch die ω -3-Fettsäuren gehemmte Thromboxansynthese schwächt den Selbstverstärkungsmechanismus der Thrombozytenaggregation und verhindert so die Thrombusbildung.

Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es, in einer In-vitro-Studie die Wirkung relativ geringer Mengen an ω -3- und ω -6-Fettsäuren (0,3 mmol/l) auf die Thromboxansynthese und Thrombozytenaggregation zu untersuchen und damit die Relevanz von ω -3-Fettsäuren zur Prophylaxe thrombotischer Erkrankungen zu prüfen sowie ein optimales Verhältnis von ω -3- zu ω -6-Fettsäuren herauszufinden.

Darüber hinaus wurde auch der Einfluß von Tocopherol berücksichtigt, da mehrfach ungesättigte Fettsäuren auf Grund ihrer erhöhten Oxydationsneigung den Tocopherolbedarf steigern, andererseits aber hohe Konzentrationen an Tocopherol in der Lage sind, die bei der Prostaglandinsynthese entstehenden Endoperoxide zu reduzieren und damit die Prostaglandin- und Thromboxanbildung zu hemmen (17).

Material und Methoden

In der Studie wurde plättchenreiches Plasma (PRP) von 10 jungen, stoffwechselgesunden Männern (Durchschnittsalter: 26,6 Jahre) mit verschiedenen Fettsäuren und Mischungen der Fettsäuren mit und ohne α -Tocopherol inkubiert.

Es wurde mit 9 verschiedenen Inkubationsmedien gearbeitet, die bis auf Medium 2 (Tocopherol) jeweils 0,3 mmol freie Fettsäure/l Inkubationsansatz enthielten.

Die Inkubationsdauer betrug jeweils 30 und 60 min.

Die Medien setzten sich wie folgt zusammen:

1. Linolsäure
2. Tocopherol
3. Docosahexaensäure (DHA)
4. Eicosapentaensäure (EPA)
5. EPA + DHA in einem Verhältnis von 18/25

Dieses Verhältnis der beiden Fettsäuren zueinander wurde in den folgenden Medien beibehalten.

6. EPA, DHA + Linolsäure mit einem ω -3/ ω -6-Verhältnis von 15/1
7. EPA, DHA + Linolsäure (ω -3/ ω -6 = 15/1) + Tocopherol
8. EPA, DHA + Linolsäure (ω -3/ ω -6 = 1/4)
9. EPA, DHA + Linolsäure (ω -3/ ω -6 = 1/4 + Tocopherol)

Der Zusatz an Tocopherol in den Medien 7 und 9 erfolgte entsprechend dem errechneten Mehrbedarf bei erhöhter Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (7).

Die Fettsäuren wurden in Methanol gelöst zugesetzt. Um den Einfluß des Methanols zu relativieren, wurden Parallelproben mit Methanol inkubiert und als 0-Wert bzw. Kontrollwert eingesetzt. So war jeder Proband seine eigene Kontrolle, und es konnte daher auf eine Berücksichtigung des Rauchverhaltens verzichtet werden.

Die Thrombozytenaggregation wurde nach der Methode von Born (2) photometrisch im PRP gemessen. Sie wurde durch 2 mmol ADP bzw. 1 µg Kollagen pro ml Testansatz ausgelöst.

In den nach Kollageninduktion aggregierten Thrombozyten wurde der TXB- und der PGE-Gehalt dünnssichtchromatographisch mittels HPTLC nach einer Methode von Brandt (1989) analysiert. Hierfür wurden die Prostaglandine zunächst über Silika-C-18-Säulen aus den Proben extrahiert und anschließend auf Kieselgelplatten aufgetragen. Für die Extraktion wurden die Säulen mit Ethanol vorgewaschen und mit 10%igem Ethanol angesäuert mit HCl auf pH 3,5 konditioniert. Die mit 0,1 N Salzsäure auf pH 3,5 angesäuerten Proben wurden aufgegeben und dreimal mit 10%igem Ethanol pH 3,5 und anschließend mit 1 ml Petrolether gewaschen. Nach kurzem Trockenlaufen wurden die Proben mit 2 ml Ethanol eluiert. Bei der dünnssichtchromatographischen Trennung diente ein Gemisch aus 9 ml Chloroform, 1 ml Isopropanol, 100 µl Methanol und 60 µl Essigsäure als Laufmittel. Die Platte wurde mit Cu-Aacetat in 15%iger Phosphorsäure angefärbt und bei einer Wellenlänge von 360 nm am HPTLC-Scanner detektiert.

Eine dünnssichtchromatographische Trennung der 2er- und 3er-Familie der Prostaglandine ist nicht möglich (11). Daher wird im folgenden nur von TXA und PGE gesprochen. Geht man jedoch von einer Hemmung der Cyclooxygenaseaktivität durch die ω -3-FS aus, so ist diese mit der angewandten Methode nachweisbar. TXB ist der stabilere Metabolit des eigentlich wirksamen, aber sehr instabilen TXA und wird daher zum Nachweis der TXA-Synthese herangezogen.

Bei der statistischen Auswertung wurden die Ergebnisse nach Inkubation mit den einzelnen Medien und ihren Kontrollwerten mit dem t-Test verglichen. Weiter wurde eine Varianzanalyse für Meßwiederholungen durchgeführt.

Ergebnisse

Thrombozytenaggregation

Nach 60minütiger Inkubationsdauer war bei allen Inkubationsansätzen ein unterschiedlich hoher Rückgang der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation zu beobachten, der sich bereits nach 30 min abzeichnete hatte. Nach Inkubation mit den Medien 3 bis 7, die überwiegend ω -3-Fettsäuren enthielten, war dieser Rückgang stärker als nach Inkubation mit den linolsäurereichen Medien.

So sank die Aggregation nach DHA-Zugabe auf 37 % der korrespondierenden Kontrollwerte signifikant ($p < 0,05$) ab, nach EPA-Inkubation auf 50 %, EPA und DHA zusammen verringerten die Aggregation um 60 %. Auch bei der Mischung von ω -3- und ω -6-Fettsäuren mit einem überwiegenden Anteil an ω -3-Fettsäuren (ω -3/ ω -6 = 15/1) nahm die Aggregation der Thrombozyten nach Induktion mit Kollagen noch signifikant ab ($p < 0,05$),

wobei der Zusatz von Tocopherol keinen signifikanten Einfluß auf die Abnahme der Aggregation hatte.

Bei der Inkubation nur mit Linolsäure (Medium 1) kam es zu einem tendenziellen Abfall der Aggregationsneigung auf 63 % der Methanolwerte, der sich statistisch jedoch nicht erhärten ließ. Ebenso war nach alleiniger Inkubation mit Tocopherol nur eine tendenzielle Abnahme der Aggregation zu beobachten. Auch bei den Medien 8 und 9, deren ω -3- zu ω -6-Verhältnis 1/4 betrug, sank die Aggregation um 13 % bzw. 40 % ab. Dieser Rückgang war bei Medium 9 signifikant ($p < 0,05$) (Tab. 1).

Die Messung der Aggregation nach Induktion mit ADP bestätigte die nach Kollageninduktion erhaltenen Ergebnisse. Es ergab sich hier eine Abnahme der Thrombozytenaggregation nach Fettsäureinkubation im Vergleich zu den korrespondierenden Kontrollwerten, die derjenigen nach Kollageninduktion entsprach, jedoch nicht signifikant war.

Vergleicht man die Ergebnisse nach Inkubation mit den einzelnen Medien miteinander, so konnte die stärkste Hemmung der Aggregation durch die Mischung von EPA und DHA (Medium 5) bzw. dieser Fettsäuren mit Linolsäure, bei überwiegendem ω -3-Fettsäure-Anteil (Medien 6 und 7), erzielt werden.

Thromboxan- und Prostaglandinsynthese

Die TXB-Synthese wurde durch die Medien 4 (EPA) und 5 (EPA + DHA) am stärksten beeinflußt. Sie sank nach Inkubation mit EPA bereits nach 30minütiger Inkubation auf 54 % des Kontrollwertes. Bei Inkubation mit Medium 5 blieb die Syntheserate nach 30 min unverändert. Die 30 min-Werte sind in Tabelle 1 nicht aufgeführt. Die Abnahme der TXB-Bildung betrug bei diesen beiden Medien nach 60 min 54 % bzw. 59 % des Kontrollwertes. Bei Medium 5 war sowohl die Abnahme der TX-Synthese nach 30- als auch nach 60minütiger Inkubation gegenüber den Kontrollwerten signifikant ($p < 0,05$). Bei den Medien 6 und 7, die ein ω -3- zu ω -6-Verhältnis von 15/1 aufwiesen, war ebenfalls ein Rückgang der Thromboxansynthese zu beobachten, der allerdings wesentlich geringer war. Er betrug bei beiden Medien nur rund 13–20 % und war nicht signifikant (Tab. 1).

Tab. 1. Kollageninduzierte Thrombozytenaggregation und Thromboxansynthese nach 60minütiger Fettsäure-Inkubation (Relativwerte bezogen auf Methanolinkubation = 100%).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Agg. Koll.	62,8	72,4	36,8	49,8	39,8	43,1	34,6	87,4	59,5
SD	27,5	44,4	12,8	25,1	25,4	22,7	16,2	44,5	39,6
TXB	111,3	106,1	148,2	45,7	40,9	87,5	80,7	121,7	168,2
SD	47,4	26,4	91,1	32,2	30,0	69,9	10,5	63,3	103,8
1 Linolsäure				4 Eicosapentaensäure			7 ω 3/ ω 6 = 15/1 + Toc		
2 Tocopherol				5 DHA + EPA			8 ω 3/ ω 6 = 1/4		
3 Docosahexaensäure				6 ω 3/ ω 6 = 15/1			9 ω 3/ ω 6 = 1/4 + Toc		

Nach Inkubation mit DHA wurde ein Anstieg der TXB-Synthese um 48 % verzeichnet. Dieser Anstieg war jedoch ebenfalls nicht signifikant.

Auch Linsolsäure führte zu einem tendenziellen Anstieg der TXB-Synthese (Tab. 1).

Die PGE-Synthese wurde durch die Inkubation mit den Medien 1 bis 5 tendenziell gesteigert, wobei vor allem nach Inkubation mit Linolsäure und DHA (Medien 1 und 3) eine Steigerung der Syntheserate zu verzeichnen war.

Die Inkubation mit den Medien 6 bis 9, die alle 3 Fettsäuren enthielten, beeinflußte die PGE-Synthese nicht.

Diskussion

Da die Ergebnisse aus Studien mit oral verabreichten Fischölpräparaten keinen befriedigenden Aufschluß über den Mechanismus der antithrombotischen Wirkung der ω -3-FS geben, sollten in der vorliegenden Untersuchung in einer In-vitro-Studie die Einflüsse der Fettsäuren auf das thrombozytäre System betrachtet werden.

Dabei ist an der Thrombozytenaggregation die Funktionsfähigkeit des Thrombozyten erkennbar, und die Eicosanoidsynthese, insbesondere die TXB-Synthese, gibt Aufschluß über die Leistung der Cyclooxygenase als Schlüsselenzym des Eicosanoidstoffwechsels. Wie zu Beginn beschrieben, steuern die aus AA entstehenden Cyclooxygenaseprodukte des Thrombozyten die Aggregation über einen positiven Feedback-Mechanismus (13). Beim Einsatz von ω -3-Fettsäuren aus Fischölen soll dieser Weg der Selbstverstärkung der Thrombozytenaggregation unterbrochen und so die Aggregation inhibiert werden (1, 6, 7).

Henderson et al. (1989) beschreiben, wie viele andere Autoren (1, 8, 11, 20), die ω -3-FS als schlechtes Substrat der Cyclooxygenase. Dies bedingt eine kompetitive Hemmung des AA-Metabolismus und damit eine verminderte TXA-Synthese.

Unsere Ergebnisse nach Inkubation der Thrombozyten mit EPA (Medium 4), EPA und DHA gemeinsam (Medium 5) sowie mit Mischungen von ω -3- und ω -6-FS bei erhöhtem ω -3-FS-Anteil (Medien 6 und 7) zeigen ebenfalls einen Rückgang der TXA-Synthese und bestätigen damit für EPA die Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppen.

Croset et al. (1988) fordern eine differenzierte Betrachtung der ω -3-FS-EPA und -DHA in ihrer Wirkung auf die Cyclooxygenase. Sie sprechen der in den Membranphospholipiden veresterten DHA bereits auf Membranebene, also bei der Freisetzung der FS aus den Phospholipiden, eine hemmende Wirkung zu. Auch Fischer et al. (1984) weisen auf eine geringere Freisetzung der DHA aus den Membranphospholipiden im Vergleich zu AA und EPA hin.

Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der ω -3-FS in bezug auf ihre Wirkung auf die Cyclooxygenase. DHA setzt die TXA-Synthese nicht herab, sondern führt zu einer tendenziellen Steigerung der Syntheserate. Inwieweit innerhalb der Inkubationszeit ein Einbau von DHA in die Membranphospholipide stattgefunden hat, werden FS-Analysen der Membranphospholipide zeigen. Mit einer vollständigen Aufnahme der FS in die Membran ist nicht zu

rechnen, so daß davon ausgegangen werden kann, daß die freie DHA die Cyclooxygenaseaktivität nicht beeinträchtigt. Rao et al. (1983) weisen auch auf die Dosisabhängigkeit der Wirkung von DHA auf die Cyclooxygenase hin, so daß möglicherweise auch die eingesetzte FS-Menge für eine Hemmung nicht ausreicht, was für eine geringere Wirksamkeit der DHA im Vergleich zu EPA auf die TXA-Synthese sprechen würde.

Bei der vorliegenden Untersuchung kann nach Inkubation mit den Medien mit überwiegendem Anteil an ω -3-FS ein signifikanter Rückgang der kollageninduzierten Aggregation gegenüber ihren Kontrollwerten beobachtet werden. Dieser steht bei den Medien 4 bis 6 im Einklang mit der herabgesetzten TXA-Synthese und der damit verbundenen Unterbrechung der Selbstverstärkung der Aggregation, die die Voraussetzung für eine vollständige Aggregation der Thrombozyten darstellt. Darüber hinaus darf die von Needelman et al. (1976) und anderen (9, 20) beschriebene geringere Wirksamkeit des aus EPA entstehenden TXA₃ auf die Thrombozyten nicht außer acht gelassen werden.

Nach Inkubation des PRP mit DHA ist ebenfalls ein Rückgang der Aggregation zu beobachten, obwohl die TXA-Synthese tendenziell gesteigert ist. Hier müssen also noch andere Mechanismen der Inhibierung der Thrombozytenaggregation vorliegen.

Rao et al. (1983) stellte nach DHA-Inkubation von Thrombozyten eine Abnahme der TXA-Bildung fest, die mit einer gehemmten Thrombozytenaggregation einhergeht. Sie führen die herabgesetzte Aggregation der Thrombozyten jedoch nicht allein auf eine kompetitive Hemmung des Cyclooxygenasewegs durch die ω -3-FS zurück, sondern weisen auch auf eine mögliche Wirkung der Hydroperoxydsäuren auf die Thrombozytenaggregation hin. Auch Croset et al. (1988) sprechen den Hydroperoxyd- und Hydroxsäuren der Polyensäuren eine wesentliche Bedeutung für die Thrombozytenaggregation zu. Diese Lipoxygenaseprodukte der Polenfettsäuren sollen in unterschiedlicher Weise die Aktivität der Cyclooxygenase beeinflussen.

Eine weitere Ursache für die herabgesetzte Aggregation nach DHA-Inkubation kann auch in einer durch den Einbau von DHA in die Membranphospholipide bedingten geänderten Membranfunktion gesucht werden. Der Einbau langkettiger mehrfach ungesättigter Fettsäuren führt zu einer Lockerung der Membranstruktur, die eine Änderung der Fluidität bedingen kann (13).

Der genaue Wirkungsmechanismus von DHA muß noch in weiteren Studien geklärt werden.

Bei den linolsäurereichen Medien 8 und 9 ist ebenfalls eine verminderte Aggregation bei tendenziell gesteigerter TXA-Synthese zu beobachten. Hier ist mit einer gegenseitigen Beeinflussung der einzelnen Fettsäuren sowohl über den Cyclooxygenase- als auch über den Lipoxygenaseweg zu rechnen. Daneben spielt die Bildung unwirksamen TXA₃ für die Abschwächung der Aggregation eine Rolle.

Die Tocopherolsupplementierung hatte keinen Einfluß auf die Aggregation und die Thromboxansynthese, was auf die niedrige Zusatzmenge an Fettsäuren und die relativ kurze Inkubationszeit von maximal einer Stunde zurückzuführen ist, in der es noch zu keiner nennenswerten Autoxidation der Fettsäuren kam bzw. in der der vorhandene Tocopherol-

gehalt der Thrombozyten als Oxidationsschutz ausreichte. Andererseits war die eingesetzte Tocopherolmenge nicht hoch genug, um die Prostaglandinendoperoxide zu reduzieren.

Schlußbetrachtung

Um eine effiziente Wirkung auf die Thrombozytenaggregation zu erzielen, muß der Anteil der ω -3-Fettsäuren den der ω -6-Fettsäuren überwiegen, was *in vivo* nur durch sehr hoch dosierte Gaben an Fischölkonzentrat zu erzielen ist.

Bei einfachen diätetischen Maßnahmen, wie einem erhöhten Fischkonsum oder einer niedrigen Supplementierung mit Fischölkonzentraten, kann das ω -3/ ω -6-Verhältnis bestenfalls bei 1/4 liegen, wobei hier zumindest nicht kurzfristig mit einer aggregationshemmenden Wirkung zu rechnen ist.

Die Wirkung von EPA und DHA auf die Thromboxansynthese und Thrombozytenaggregation unterliegt verschiedenen Mechanismen, die noch genauerer Klärung bedürfen.

Ein eindeutiger Einfluß von Tocopherol auf die Thrombozytenaggregation und Thromboxansynthese kann nicht festgestellt werden, auch wenn Tocopherol in den Medien 7 und 9 die aggregationshemmende Wirkung der ω -3-Fettsäuren zu unterstützen scheint.

Literatur

1. Adam O, Wolfram G, Zöllner N (1986) Klin Woch-Schr 64:274–280
2. Born GVR (1962) Nature 194:927–929
3. Boukhache D, Lagarde M (1982) Biochimica et Biophysica Acta 713:386–392
4. Brandt K (1989) Einfluß von d1- α Tocopherol, Acetylsalicylsäure und Indometacin auf Entzündung, Thromboxan B₂-Synthese und Antioxidantienstatus von Ratten mit Adjuvans-Arthritis. Dissertation, Gießen
5. Croset M, Largarde M (1986) Thrombosis and Haemostasis 56/1:57–62
6. Croset M, Guichdant M, Largarde M (1988) Biochimica et Biophysica Acta 961:262–269
7. Elmadafa I, Bosse W (1985) Vitamin E; Eigenschaften, Wirkungsweise und therapeutische Bedeutung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
8. Ernst E (1987) Therapiewoche 37/33
9. Fischer S, Schacky C v, Siess W, Strasser T, Weber PC (1984) Biochemical and Biophysical Research Communications 120/3:907–918
10. Fitzgerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AK (1984) New Engl J Med 310/17:1065–1068
11. Hamberg M (1980) Biochimica et Biophysica Acta 618:389–398
12. Henderson CD, Black HS, Wolf JE (1989) Lipids 24/6:502–505
13. Holmsen H (1977) Thrombosis and Haemostasis 38:1030–1041
14. Lee AG, Easr JM, Froud RJ (1986) Progress Lipid Research 25:41–46
15. Morita I, Takahashi R, Saito Y, Murota S-I (1983) J Biol Chem 258/17:10197–10199
16. Needelman P, Minkes MS, Taz A (1976) Science 193:163–165
17. Pangnamala RV, Cormwell DG (1982) Ann NY Acad Sci 393:376–390
18. Rao GHR, Radha E, White JG (1983) Biochemical and Biophysical Research Communications 117/2:549–555

19. Ruiter A (1981) Fischreiche Ernährung in Beziehung zu cardiovasculären Erkrankungen und Serumcholesterin. In: Noelle H (Hrsg) Nahrung aus dem Meer. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 186–200
20. Schacky C v, Siess W, Lorenz R, Weber PC (1984) Der Internist 25:263–274
21. Schrör K (1986) Verh Deutsche Gesamte Innere Medizin 92:610–618
22. Schrör K (1984) Prostaglandine und verwandte Verbindungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
23. Soma M (1986) Progress Lipid Research 25:205–206
24. Sprecher H (1986) Progress Lipid Research 25:19–28

Eingegangen 25. Februar 1991
akzeptiert 5. Juni 1991

Für die Verfasser:

Prof. Dr. I. Elmada, Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Wien,
Lammgasse 8, A-1080 Wien (Österreich)