

W. Reuter
B. Vorberg
K. Krumpolt
I. Sauer

Einfluß von Oliven- und Fischöl auf Fettstoffwechsel- und Antioxidantienparameter bei Hyperlipoproteinämie

Influence of olive and fish-oil on parameters of lipids and antioxidants in hyperlipoproteinemia

Zusammenfassung Bei 56 Patienten mit HLP (40 Hypertriglyceridämie bzw. mixed HLP und 16 mit Hypercholesterinämie) wurden Veränderungen im Lipidstatus und bei Parametern des antioxidativen Potentials vor und nach einer vierwöchigen Olivenölphase und nach 8, 20 und 32 Wochen Einnahme von Lachsölkapseln ermittelt. Die Behandlung mit Lachsöl führte bei

Eingegangen: 25. April 1994
Akzeptiert: 18. Januar 1995

Prof. Dr. W. Reuter (✉)
B. Vorberg · K. Krumpolt · I. Sauer
Leiter der Abteilung Gerontologie/-
Stoffwechsel
Universität Leipzig
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III
Ph.-Rosenthal-Straße 27
04103 Leipzig

Patienten mit Hypertriglyceridämie/mixed HLP zu einer Senkung der Triglyceride, dagegen bei Hypercholesterinämie zu einer Zunahme des Cholesterins. Die Erhöhung des Malondialdehyds als Maß für die Lipidperoxidation in beiden Patientengruppen unterstreicht die Notwendigkeit einer Substitution mit Antioxidantien. Vor einem breiten Einsatz von Fischölkapseln sind allerdings weitere Untersuchungen, nicht zuletzt zur Verringerung der Nebenwirkungen, erforderlich.

Summary In 56 patients with HLP (40 with hypertriglyceridemia and mixed HLP respectively and 16 with hypercholesterolemia), changes in the lipid state and in the parameters of the antioxidative potential before and after a 4-week olive-oil phase, and after 8-, 20- and 32-week intakes of salmon-oil capsules were determined. The treatment with salmon-oil led to a decrease of triglycerides in patients with hypertriglyceridemia and mixed HLP respectively, on the

other hand, it led to an increase of cholesterol in hypercholesterolemia. The increase of malondialdehyde as measure of lipid peroxidation in both patient groups underlines the necessity of a substitution of antioxidants. Further investigations are necessary before wide use of fish-oil capsules can be recommended, especially to avoid side-effects.

Schlüsselwörter Fischöl – Hyperlipoproteinämie – Omega-3-Fettsäuren – Triglyceride – Vitamin E

Key words Fish oil – hyperlipoproteinemia – omega-3 fatty acids – triglycerides – vitamin E

Abbreviation AAS = Atomabsorptionsspektrometrie · HC = Hypercholesterinämie · HDL = high density lipoproteins · HLP = Hyperlipoproteinämie · HPLC = high pressure liquid chromatography · HT = Hypertriglyceridämie · KHK = koronare Herzkrankheit · LDL = low density lipoproteins

Einleitung

Berichte über eine niedrige Myokardinfarktrate bei Grönland-Eskimos trotz ihres hohen Fettverzehrs haben das Interesse an den Fischölen weltweit geweckt und zu zahlreichen Untersuchungen zum diätetischen Einfluß von Omega-3-Fettsäuren auf die Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen geführt (1, 4, 15). Dabei haben vor

allem epidemiologische Studien Ergebnisse gebracht, die eine inverse Korrelation zwischen zu erwartender Mortalität an der koronaren Herzkrankheit und Fischverzehr deutlich machen (6, 9). Bei einer Anreicherung der Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren fanden sich positive Wirkungen auf das Gerinnungssystem, das Eikosanoidsystem und die Zusammensetzung der Blutfette (16). Dies legte den Einsatz von Fischölen in der Therapie von

Hyperlipoproteinämien nahe, wie er u.a. von Terres et al. (20) untersucht wurde. Entsprechende Hinweise finden sich auch in den Empfehlungen der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft von 1992 (5), die die Anwendung von Fischölpräparaten zusätzlich zu den üblichen Diätvorschriften vor allem zur Behandlung der Hypertriglyceridämie vorsehen. Andererseits können Omega-3-Fettsäuren aber auch über die Bildung von Lipidperoxiden die LDL-Oxidation ungünstig beeinflussen. In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung einer Langzeitbehandlung mit Lachsöl bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie nicht nur auf den Lipidstoffwechsel, sondern auch auf das antioxidative Potential untersucht, das enge Beziehungen zu Alterungsvorgängen besitzt (10).

Patienten und Methodik

In die Untersuchungen wurden 56 Patienten (40 Männer und 16 Frauen) mit einem Alter von 27 bis 73 Jahren (im Mittel 52,4 Jahre) aus unserer Fettstoffwechsel-Sprechstunde einbezogen. Setzt man die Grenzwerte für Gesamtcholesterin im Serum < 6,5 mmol/l und für Triglyceride < 2,0 mmol/l, so hatten 16 Patienten eine Hypercholesterinämie, zwei eine Hypertriglyceridämie und 38 eine mixed HLP. (Für die Einteilung wurden die Werte zum Zeitpunkt 0, d.h. zu Beginn der Lachsölbehandlung, zugrunde gelegt.) Zusätzlich bestand bei 31 Patienten eine therapiebedürftige Hypertonie, bei acht Patienten ein Diabetes mellitus und bei 20 Patienten eine klinisch gesicherte KHK unterschiedlichen Schweregrades. Drei Patienten erhielten Antikoagulantien und sechs wurden mit nicht-steroidalen Antirheumatika behandelt. Im Zeitraum der Studie behielten die Patienten ihre fett- und cholesterinarme Diät bei. Am Theraperegime wurde nichts geändert mit Ausnahme von lipidsenkenden Medikamenten, die, soweit sie von den Patienten eingenommen wurden, vor der Studie abgesetzt wurden (sechswöchige wash-out-Phase). Die Behandlung gliederte sich in eine vierwöchige Vorphase, in der die Patienten sechs Kapseln à 1 g Olivenöl täglich einnahmen. Daran schloß sich eine 32wöchige Lachsölphase (mit 6 Kapseln à 1 g Lachsöl pro Tag) an. Das entspricht ca. 2 g Omega-3-Fettsäuren täglich. Der prozentuale Anteil ausgewählter Fettsäuren in dem verwendeten Oliven- bzw. Lachsöl und der Vitamin-E-Gehalt (Alpha-D-Tokopherol) ist aus Tabelle 1 zu entnehmen. Vor und nach der Olivenölphase und nach 8, 20 und 32 Wochen Lachsölbehandlung fanden ärztliche Konsultationen einschließlich der Messung von Körpergewicht und Blutdruck und eine Bestimmung biochemischer Werte statt. Der Überprüfung des Lipidstatus dienten dabei folgende Serumparameter: Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride (bestimmt mit Testbestecken der Fa. Boehringer/Mannheim), die Apoproteine AI und B (turbidimetrisches Verfahren der Fa. Behring) und die Alpha-, Präbeta- und Beta-Lipoproteine (Lipidelektro-

Tabelle 1 Prozentuale Fettsäurenanteile in den verwendeten Kapseln (Auswahl) und Vitamin E-Gehalt

	Olivenöl	Lachsöl
gesättigte Fettsäuren	19	35
Monoenfettsäuren	70	25
Polyenfettsäuren	11	40
Myristinsäure		9
Palmitinsäure	13	20
Stearinsäure	4	3
Palmitoleinsäure	1	8
Ölsäure	68	15
Eikosapentaensäure		16
Dokosahexaensäure		11
Alpha-Linolensäure		7
Omega-3-Fettsäuren (gesamt)	2	34
Alpha-D-Tokopherol	0,07 mg/g	0,2 mg/g

Tabelle 2 Prozentuale Anteile ausgewählter Serum-Fettsäuren bei Patienten mit HLP vor (0 Wochen) und nach 32 Wochen Lachsöl-einnahme (6 g/d)

	0 W.	32 W.
Laurinsäure	1,08	1,06
Myristinsäure	1,23	2,24**
Palmitinsäure	21,16	21,26
Stearinsäure	5,36	6,49
Palmitoleinsäure	4,02	4,99**
Ölsäure	29,82	23,50**
Omega-3-Fettsäuren	3,99	6,86**
Alpha-Linolensäure	1,07	1,35**
Eikosapentaensäure	0,77	2,52**
Dokosahexaensäure	2,15	2,99**
Omega-6-Fettsäuren:	28,83	28,50
Linolsäure	24,15	24,15
Arachidonsäure	4,68	4,36
P/S	1,24	1,19

**: p < 0,01, Wilcoxon-Test für Paardifferenzen

phorese, Fa. Immuno). Zusätzlich wurde vor und nach der Omega-3-Fettsäuren-Substitution die Zusammensetzung der Serumfettsäuren gaschromatographisch ermittelt. Zur Einschätzung des antioxidativen Potentials wurden die Glutathionperoxidase und thiobarbitursäurereaktive Substanzen (Malondialdehyd) mit photometrischen Verfahren, Vitamin E (ausschließlich Alpha-D-Tokopherol mit HPLC mit elektrochemischer Detektion) und Selen (Hydrid-AAS) bestimmt. Wegen einer notwendigen stationären Aufnahme mußte die Studie von drei und wegen aufgetretener Beschwerden ebenfalls von drei Patienten vorzeitig abgebrochen werden. Zwei Studienteilnehmer erschienen nicht mehr zur nächsten Konsultation. So nahmen ab der 8. Woche nur noch 55, ab der 20. Woche 53

Abb. 1 Serum-Triglyzeride bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie/mixed HLP unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung. (Medianwerte, obere und untere Quartile, statistischer Vergleich mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen).

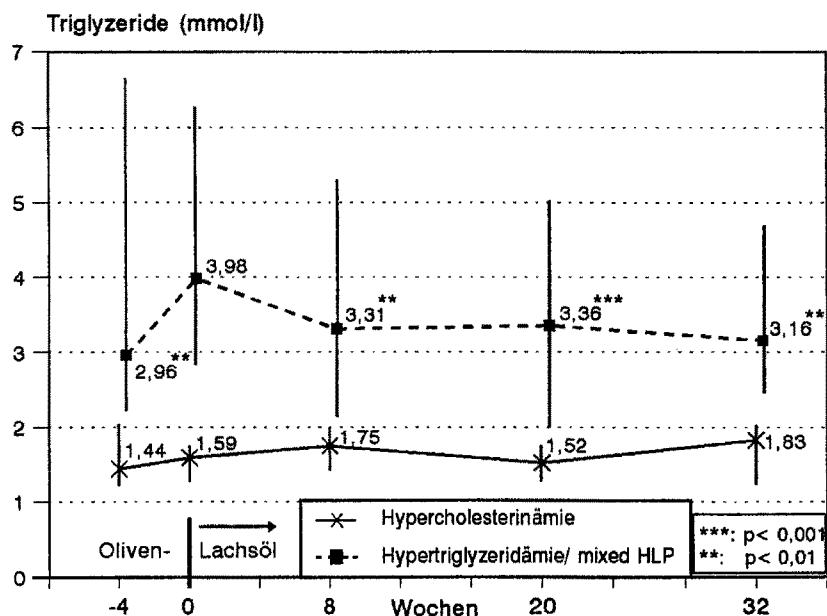
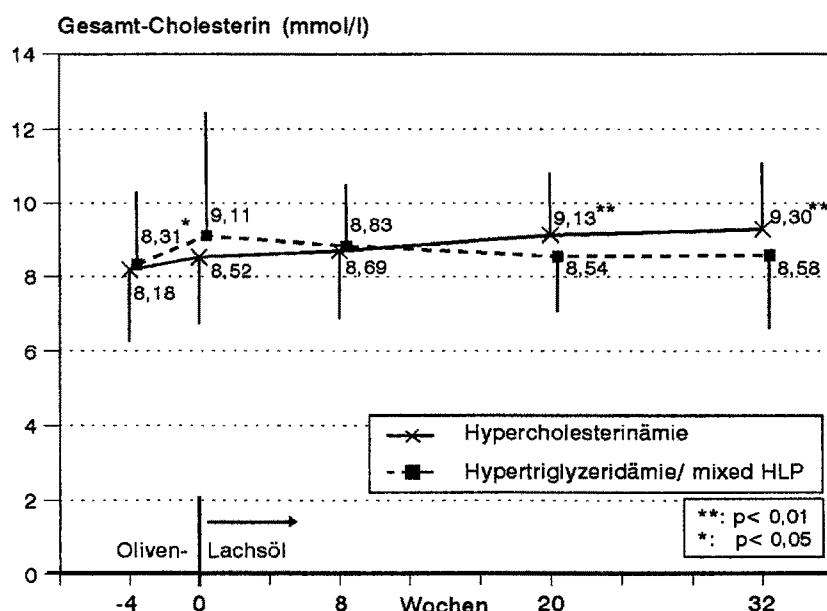


Abb. 2 Gesamtcholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie/mixed HLP unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung (Mittelwerte und Standardabweichungen, statistischer Vergleich mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen).



und bis zum Ende 48 Patienten an der Studie teil. Die erhobenen Parameterwerte (Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. für die Triglyzeride Medianwerte und Quartile wegen der sehr stark positiv schiefen Verteilung) sind den Abbildungen 1–11 zu entnehmen. Sie wurden jeweils mit den Werten zu Beginn der Lachsölphase verglichen, wobei zur Beurteilung der Unterschiede der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen Verwendung fand.

Ergebnisse

Im Lipidstatus zeigten sich die folgenden Veränderungen: Während sich die Medianwerte des Serum-Triglyze-

rids bei der Patientengruppe mit Hypertriglyceridämie (HT) bzw. mixed HLP unter Olivenöleinnahme erhöhten, fielen sie in der Lachsölphase über den gesamten Zeitraum hin ab, wobei, wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, signifikante Unterschiede bereits nach 8 Wochen erreicht waren ($p < 0,01$). Bei den Patienten mit Hypercholesterinämie (HC) war dagegen kein eindeutiger Trend erkennbar. Die Serum-Gesamtcholesterinwerte (Abbildung 2) zeigten im Mittel in der Olivenölphase einen allerdings nur für die Patienten mit HT/mixed HLP signifikanten Anstieg. Unter der Langzeitbehandlung mit Lachsöl stiegen sie bei den Patienten mit HC weiter, ab der 20. Woche signifikant an, während sie bei der Gruppe mit HT/mixed HLP eher eine fallende Tendenz erkennen lie-

Abb. 3 Verhalten von LDL- und HDL-Cholesterin unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung (Mittelwerte und Standardabweichungen).

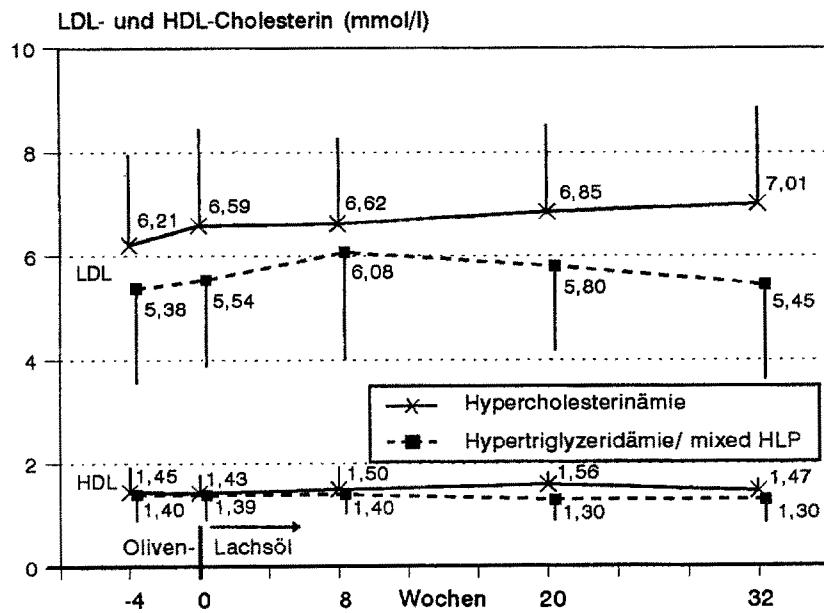
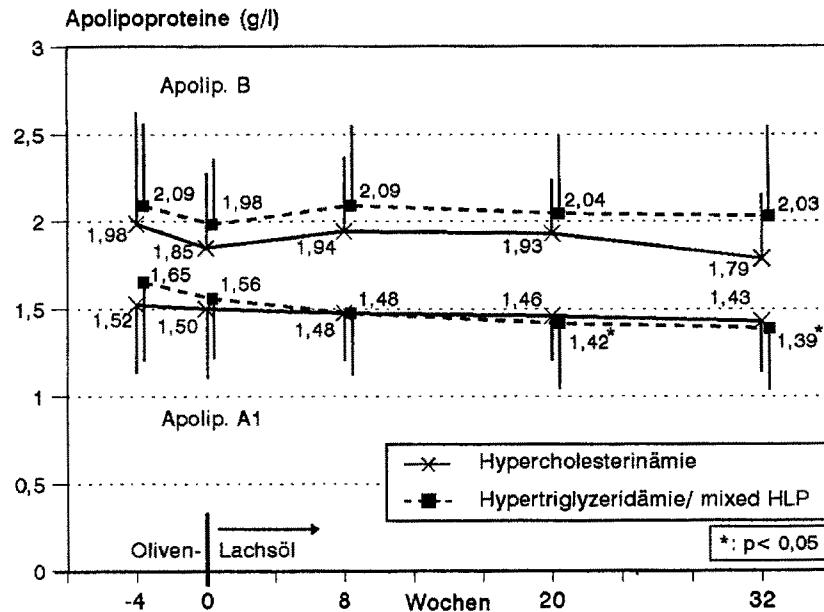


Abb. 4 Verhalten der Apolipoproteine unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung.



ßen. Wie Abbildung 3 zeigt, verhielt sich das LDL-Cholesterin ähnlich wie das Gesamtcholesterin, allerdings waren alle Änderungen nicht signifikant. Auch das HDL-Cholesterin änderte sich bei beiden Patientengruppen praktisch nicht. Der Gehalt an Apolipoprotein B im Serum (Abbildung 4) blieb über die gesamte Zeit weitgehend unbeeinflusst, während das Apolipoprotein A1 im Laufe der Behandlung allerdings nur bei den Patienten mit HT/mixed HLP abfiel. Bei den Patienten mit HC blieben die Anteile der elektrophoretisch getrennten Li-

poproteine (Abbildung 5) etwa konstant. Dagegen stieg bei den Patienten mit HT/mixed HLP das Präbeta1ipoprotein in der Olivenölphase an und fiel dann unter Lachsölbehandlung signifikant ab, während Alpha- und Betaipoprotein sich gerade entgegengesetzt verhielten. Gaschromatographisch fand sich nach Lachsölbehandlung eine Zunahme der Myristin-, Stearin-, Palmitolein- und Linolensäure sowie der Eikosapentaen- und Dokosahexaensäure und eine Verminderung der Ölsäure Tabelle 2).

Abb. 5. Prozentuale Verteilung des Alpha-, Beta- und Praebeta-Lipoproteins unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung.

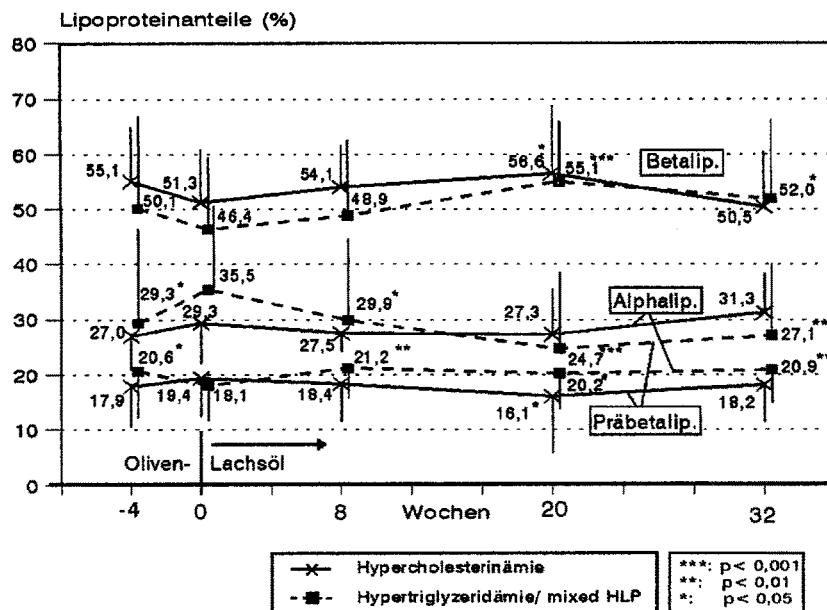
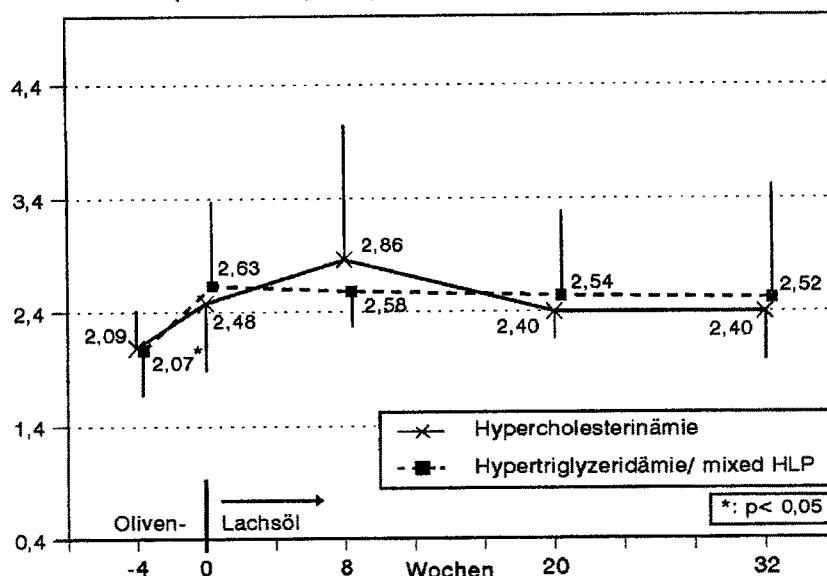


Abb. 6. Verhalten der Glutathionperoxidase bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie/mixed HLP unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung (Mittelwerte und Standardabweichungen, statistischer Vergleich mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen).

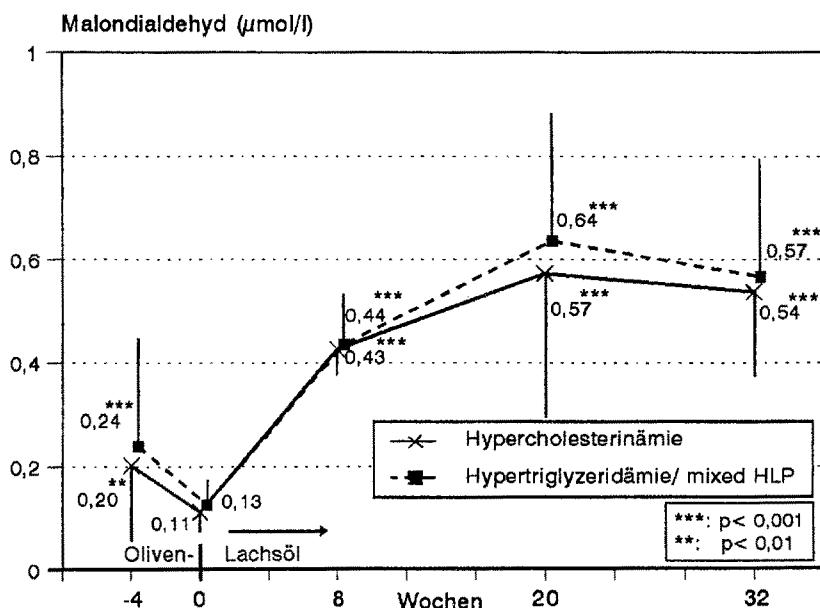
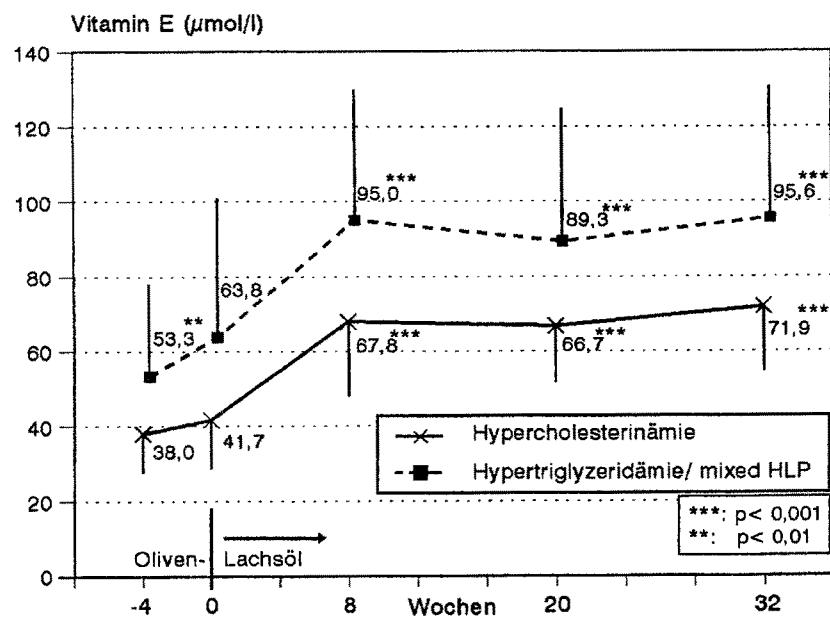
Glutathionperoxidase (units pro mmol/l Hb)



Bei den Parametern, die das antioxidative Potential bestimmen, fällt die nahezu parallele Entwicklung der Werte in beiden Patientengruppen auf. Die Glutathionperoxidase blieb nach einer Zunahme in der Olivenölphase nahezu konstant (Abbildung 6). Der Malondialdehydwert sank unter Olivenöleinahme ab, nahm dann aber unter Lachsölbehandlung beträchtlich zu (Abbildung 7). Eine signifikante Zunahme sowohl in der Oliven- als auch in der Lachsölphase zeigte das Vitamin E (Abbildung 8). Dagegen verminderte sich der Selengehalt im Serum unter

Olivenölbehandlung, fiel dann unter Lachsölsubstitution erst noch etwas weiter ab und stieg dann sehr deutlich an (Abbildung 9).

Nebenwirkungen bzw. Beschwerden traten in der Olivenölphase bei 15 und in der Lachsölphase bei 23, also bei 42,9 % der Patienten auf. Sie äußerten sich vorwiegend in Aufstoßen (Fischgeschmack) und Verdauungsstörungen, wie Blähungen, Völlegefühl, Durchfall usw. Allergische Reaktionen, Kopfschmerzen und Empfindungsstörungen (Kribbeln) wurden in jeweils einem Fall

Abb. 7 Malondialdehyd-Werte unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung.**Abb. 8** Vitamin E bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie/mixed HLP unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung.

beobachtet. Über den gesamten Zeitraum der Studie stieg das durchschnittliche Körpergewicht stetig an (Abbildung 10). Nur bei den Patienten mit HT/mixed HLP nahm der systolische Blutdruck bis zum Ende der Behandlung mit Lachsöl zu, während der diastolische nur bis zur 20. Woche anstieg (Abbildung 11).

Diskussion und Schlußfolgerungen

Aus einer Zusammenstellung von Langzeitstudien (9) wird die positive Wirkung des Fischkonsums auf die

Koronarmortalität deutlich. Die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf die Arterioskleroseprävention konnte u.a. durch eine Reihe von tierexperimentellen Ergebnissen bestätigt werden. Das günstige Lipid- und Lipoproteinmuster bei den Populationen mit hohem Fischverzehr ist nach (19) höchstwahrscheinlich auf die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren zurückzuführen. Daher wurde der Einfluß von Fischöl auf die Parameter des Fettstoffwechsels sowohl bei gesunden Probanden (22), als auch bei Patienten mit kardiologischen Erkrankungen (7, 18) und Fettstoffwechselstörungen (19, 20, 14) untersucht, wobei vor allem die triglyceridsenkende Wirkung durchgängig bestä-

Abb. 9 Selen-Werte im Serum unter Oliven- bzw. Lachsöl-behandlung.

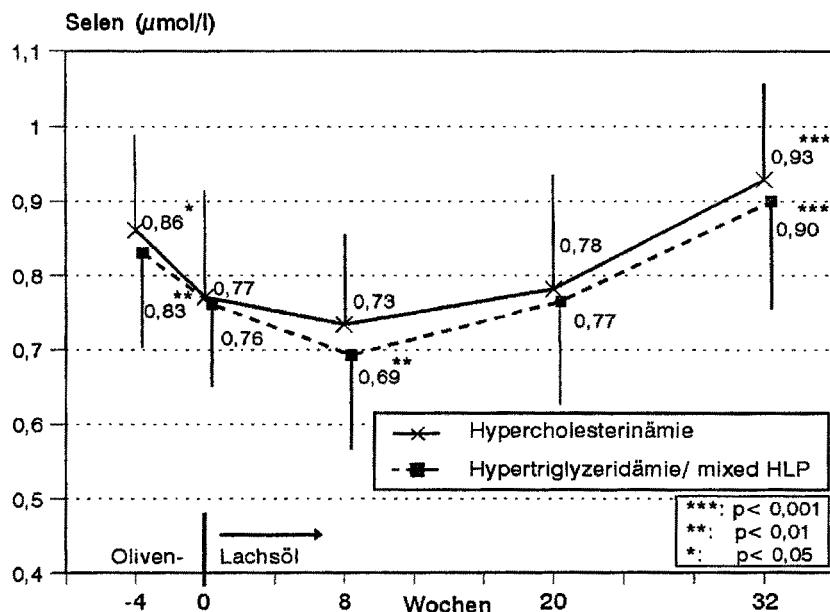
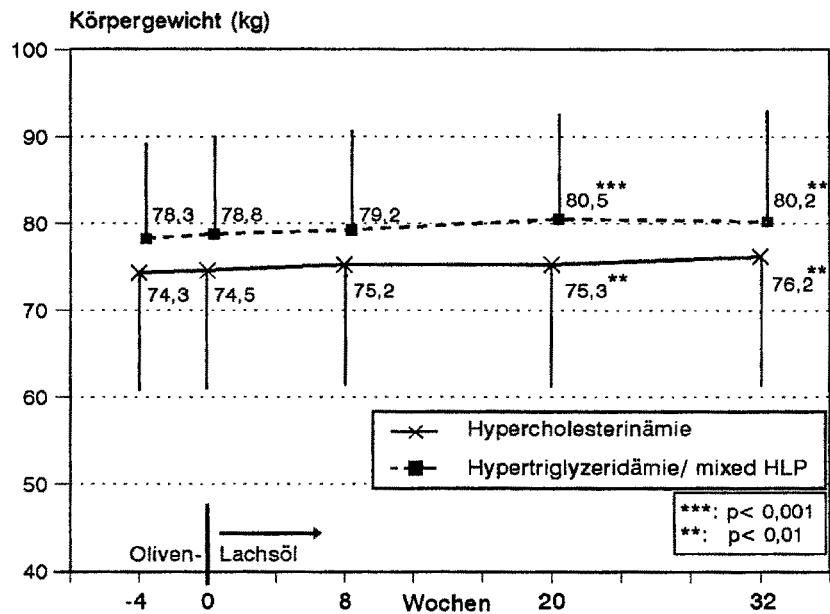


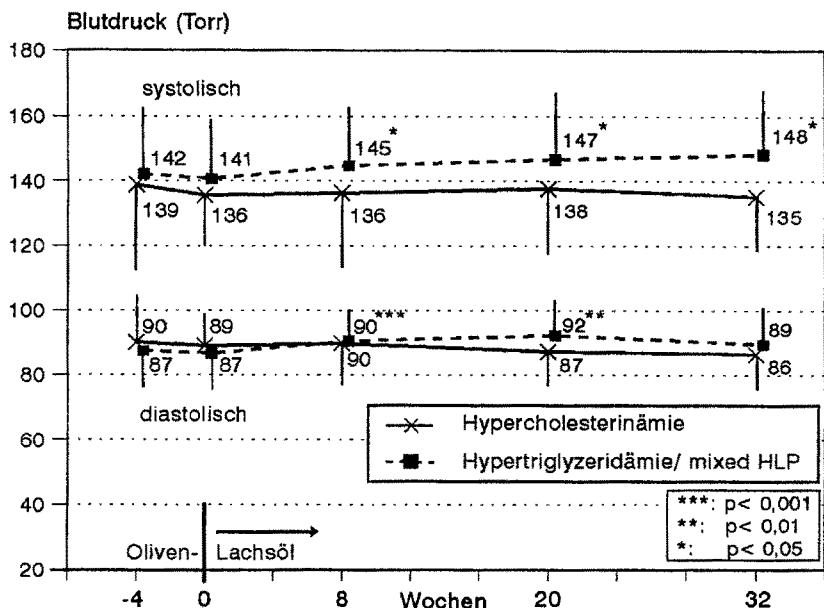
Abb. 10 Gewichtsentwicklung unter Oliven- bzw. Lachsöl-behandlung.



tigt wurde, während die Ergebnisse für die Veränderungen von Serum-Cholesterol und Lipoproteinen differierten. Nicht nur die Dosierung sondern auch das untersuchte Patientengut scheint darauf einen Einfluß zu haben. Bei der von uns durchgeführten Studie unterschieden sich die Ergebnisse bei einer Patientengruppe mit Hypercholesterinämie deutlich von denen einer mit Hypertriglyceridämie/mixed HLP. So fand sich bei ersteren Patienten unter Einnahme von Lachsöl (6 g/d) lediglich eine Erhöhung des Gesamtcholesterins, wie sie auch von anderen Auto-

ren (7, 18) beobachtet wurde, allerdings ohne Triglyceridsenkung. Aus diesem Grunde erscheinen uns Fischölkapseln zur Behandlung der Hypercholesterinämie nicht günstig zu sein. In Übereinstimmung mit der Literatur (s.o.) fanden wir dagegen eine Senkung der Serum-Triglyceride bei gleichzeitiger, allerdings nicht signifikanter Abnahme des Gesamtcholesterins bei Patienten mit Hypertriglyceridämie bzw. mixed HLP. Während der Alpha- und Betalipoproteinanteil unter Olivenöl abfiel und dann unter Lachsöl anstieg, erhöhte sich der Anteil an Präbe-

Abb. 11 Blutdruckverhalten unter Oliven- bzw. Lachsölbehandlung.



talipoprotein erst und sank dann unter Lachsöl deutlich ab. Hier finden sich die Untersuchungen von Harris et al. (8) bestätigt, daß nur die Omega-3-Fettsäuren im Gegensatz zu den Omega-6-Fettsäuren die Triglycerid- und VLDL-Spiegel herabsetzen. Allerdings wurde im Gegensatz zu den Ergebnissen von Staedt et al. (19) eine Verminderung des Apolipoproteins AI beobachtet, die bei gleichzeitig unverändertem Apolipoprotein B als weniger günstig angesehen werden muß. Körpergewicht und Blutdruck nahmen ebenfalls leicht zu. Letzteres steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Vorberg et al. (21) und Biermann und Herrmann (3), wobei andererseits Morris et al. (12) keinen positiven Effekt von moderaten Mengen Fischöl bei leichter Hypertonie nachweisen konnte. Allerdings resultiert eine zusätzliche positive Wirkung von Fischölen aus ihrem Einfluß auf Blutgerinnung und rheologische Parameter. So vermindern sie nach (11) im Gegensatz zu Olivenöl die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten, wobei der Einbau von Omega-3-Fettsäuren zu Lasten von Omega-6-Fettsäuren in Zellmembranen und Blutplättchen beobachtet werden konnte. Eine Steigerung des prozentualen Anteils an Eikosapentaen- und Dokosahexaensäure, allerdings in den Serumfettsäuren, konnte auch von uns gaschromatographisch nachgewiesen werden.

Unter der Behandlung mit Fischölkapseln nahm das Mammalialdehyd als Maß für die Lipidperoxidation zu. Letzteres läßt darauf schließen, daß die wegen ihrer Doppelbindungen besonders für die Lipidperoxidation anfälligen Omega-3-Fettsäuren in die Regulation des Organismus eingreifen. Bei ihrer Anwendung ist daher eine gleichzeitige Substitution mit Antioxidantien erforderlich (13), die aber durch die Zusammensetzung der Fischölkapseln weitgehend gegeben ist, wie der Anstieg der antioxidativen Parameter (Vitamin E, Selen) zeigt.

Unsere Ergebnisse bestätigen, daß besonders für die Behandlung der Hypertriglyceridämie bzw. mixed HLP eine positive Wirkung von Fischöl zu erwarten ist, wobei allerdings der verhältnismäßig hohe Prozentsatz von Nebenwirkungen bei einem breiten Einsatz in der untersuchten Konzentration berücksichtigt werden sollte. Um den eindeutigen Beweis für den Nutzen von Omega-3-Fettsäuren für Prophylaxe und Therapie atherosklerotischer Erkrankungen zu erbringen und die günstigsten Dosen festzulegen, sind nach (16, 17) weitere experimentelle Langzeitstudien erforderlich, insbesondere, da die Omega-3-Fettsäuren nicht nur als Lipidsenker wirken, sondern nach Bertsch und Zakaria (2) ein neues Behandlungsprinzip der Atherosklerose darstellen.

Literatur

1. Bang HO, Dyerberg J (1980) Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper HH (ed) *Advances in nutritional research*, Vol 3. Plenum Press, New York, pp 1-22
2. Bertsch S, Zakaria B (1990) Omega-3-Fettsäuren. *medwelt* 41:187-192
3. Biermann J, Herrmann W (1990) Zur Beeinflussung ausgewählter Lipoproteine und des Blutdrucks durch unterschiedliche Dosierung von n-3-Fettsäuren. *Z gesamte inn Med* 45: 540-544
4. Dyerberg J, Bang HO, Stofferson E, Moncada S, Vane JR (1978) Eicosapentenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 2:117-119
5. Empfehlungen der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (1992). In: *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases* 2. Springer Verlag, Berlin, S 113-156
6. Fitzgerald GA, Braden G, Fitzgerald DJ, Knapp HR (1989) Fish oils in cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine* 225:25-291
7. Franzen F, Geisel J, Höpp HW, Oette K, Hilger HH (1993) Langzeiteffekte von niedrigdosiertem Fischöl auf Serumlipide und Lipoproteine. *Medizinische Klinik* 88:134-138
8. Harris WS, Conner WE, McMurry MP (1983) The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: salmon oil vs vegetable oils. *Metabolism* 32:179-184
9. Jakober B, Overkamp D, Lingenfelser T, Eggstein M (1990) Wirkung von Omega-3-Fettsäuren bei koronarer Herzerkrankung. *Münch med Wschr* 132:670-673
10. Meydani M (1993) Vitamin E requirement in relation to dietary fish oil and oxidative stress in elderly. In: Emerit I, Chance B (eds) *Free radicals and aging*. Birkhäuser Verlag, Basel, pp 411-418
11. Mori TA, Vandongen R, Mahanian F, Douglas A (1992) Plasma lipid levels and platelet and neutrophil function in patients with vascular disease following fish oil and olive oil supplementation. *Metabolism* 41:1059-1067
12. Morris MC, James OT, Meir JS, Rosner B, Sacks FM (1993) The effect of fish oil on blood pressure in mild hypertensive subjects: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 57:59-64
13. Nair PP, Judd JT, Berlin Elliott, Taylor PR, Shami S (1993) Dietary fish oil-induced changes in the distribution of alpha-tocopherol, retinol, and beta-carotene in plasma, red blood cells, and platelets: modulation by vitamin E. *Am J Clin Nutr* 58:98-102
14. Radack KL, Deck CC, Huster GA (1990) n-3 fatty acid effects on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins at very low doses: results of a randomized controlled trial in hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 51:599-605
15. Sanders TAB (1986) Nutritional and physiological implications of fish oils. *J Nutr* 116:1857-1859
16. von Schacky C (1990) Omega-3-Fettsäuren - schon klinisch einsetzbar? *Dtsch med Wschr* 115:224-231
17. Shekelle RB, Stamler J (1993) Fish and coronary heart disease: the epidemiologic evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 3:36-51
18. Skuladottir GV, Gudmundsdottir E, Olafsdottir E, Gudmundsson TV, Harðarson T, Kristinsson A, Asvaldsdottir H, Snorrason SP, Gudbjarnason S (1990) Influence of dietary cod liver oil on fatty acid composition of plasma lipids in human male subjects after myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine* 228:563-568
19. Staedt U, Herrmann M, Kuhn C, Au-fananger J, Kattermann R, Holm E (1990) Niedrig dosiertes Fischöl bei Hypertriglyzydämie. *Münch med Wschr* 132:718-721
20. Terres W, Beil U, Reimann B, Tiede S, Bleifeld W (1991) Niedrig dosiertes Fischöl bei primärer Hypertriglyzydämie. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie. *Z Kardiol* 80:20-24
21. Vorberg G, Singer P, Schenk N (1990) Wie Fischöl auf Serumlipide und Blutdruck wirkt. *Therapiewoche* 40:2333-2337
22. Weidler B, Elmada I, Peil J, v. Bornmann B, Lohmann E (1989) Einfluß niedrigdosierten Fischöls auf Parameter des Fettstoffwechsels bei gesunden Probanden. *medwelt* 40:770-773