

H.-P. Bartram  
A. Gostner  
W. Scheppach  
E. Kelber  
G. Dusel  
F. Keller  
H. Kasper

## Beeinflussung der fäkalen Gallensäureexkretion durch Fischöl bei gesunden Probanden

### Effects of fish oil on fecal bile acid excretion in healthy volunteers

**Zusammenfassung** Verschiedene Studien weisen auf einen protektiven Effekt von Fischöl bei der Kolonkarzinomentstehung hin. Mögliche Einflüsse auf die muscosale Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Synthese wurden hierbei als Wirkungsmechanismus

beschrieben. Zusätzliche Effekte auf die fäkale Exkretion von Gallensäuren könnten ebenso von Bedeutung sein, da insbesondere sekundäre Gallensäuren als Promotoren bei der Kolontumorentstehung angesehen werden. In der vorliegenden Studie wurde bei 12 gesunden Probanden der Effekt einer täglichen Supplementierung mit 11 g Fischöl (FO) bzw. Maiskeimöl (MO) über jeweils 4 Wochen zusätzlich zu einer fettreduzierten Basiskost (30 % der Gesamtenergie als Fett) auf die fäkale Exkretion von Gallensäuren untersucht. Die Analyse des fäkalen Gallensäurenspektrums erfolgte gaschromatographisch. Die Gesamtausscheidung an Gallensäuren war unter FO nicht signifikant verschieden von derjenigen unter MO (301,9 vs. 320,3 mg/Tag). Unter FO ergab sich jedoch eine tendenziell niedrigere Exkretion der sekundären Gallensäure Lithocholsäure als unter MO (99,6 vs. 109,4 mg/Tag, p = 0,22). Da sekundäre Gallensäuren als ein wesentlicher Promotor der Kolonkarzinogenese angesehen werden, sind diese Veränderungen positiv im Hinblick auf eine mögliche Kolonkarzinoprävention zu werten.

Ein eingegangen: 28. März 1995  
Akzeptiert: 5. Juli 1995

Diese Studie wurde finanziert vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (Projekt 07ERG09/2). Den Kneipp-Werken, Würzburg, wird gedankt für die Bereitstellung der Fischöl- und Maiskeimölkapseln.

Dr. H.-P. Bartram (✉) · A. Gostner  
W. Scheppach · E. Kelber · G. Dusel  
F. Keller · H. Kasper  
Medizinische Universitätsklinik  
Josef-Schneider-Straße 2  
97080 Würzburg

**Summary** Several studies indicated a protective effect of fish oil on colon carcinogenesis which might be due to alterations in prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis of the

colonic mucosa. Additional effects on fecal bile acid excretion may also play a role since especially secondary bile acids are known to act as promoters in colon cancer development. In the present study possible influences on bile acid excretion were investigated in 12 healthy volunteers whose daily diet was supplemented for 4 weeks with 11 g of fish oil (FO) and corn oil (CO) per day, respectively. Fecal bile acids were analyzed by gas-liquid-chromatography. Fecal excretion of total bile acids was not different during the periods of FO and CO-supplementation (301,9 vs. 320,3 mg/day). However, a non-significant trend to a lower daily excretion of the secondary bile acid lithocholic acid was found after FO compared to CO-ingestion (99,6 vs. 109,4 mg/day; p = 0,22). Since secondary bile acids are known promoters of colon carcinogenesis, these findings may implicate a favorable situation with respect to colon cancer prevention.

**Schlüsselwörter** ω-3 Fettsäuren – Kolonkarzinom – Diät – Fett – Lipoproteine

**Key words** ω-3 fatty acids – colonic neoplasms – diet – fat – lipoproteins

## Einleitung

Das Kolonkarzinom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen in westlichen Industriekulturen (1). Zahlreiche epidemiologische Studien wiesen darauf hin, daß bestimmte Ernährungsfaktoren eine Bedeutung sowohl im Sinne einer Förderung als auch einer Hemmung des Tumorwachstums haben. So gilt insbesondere eine fettreiche und ballaststoffarme Nahrung als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms (2). Pathophysiologisch läßt sich dieser Zusammenhang durch den bei dieser Ernährung erhöhten Gehalt an sekundären Gallensäuren (Litho- und Deoxycholsäure) im Stuhl erklären (3). Für diese beiden Substanzen konnte tierexperimentell eine kolazinogene Wirkung auf die Kolontumorentstehung bei der Ratte gezeigt werden (4).

Neben der Höhe des Fettgehaltes ist vor allem auch die Art der zugeführten Fette bei der Kolonkarzinogenese von Bedeutung (5). Während eine hohe Zufuhr von gesättigten und mehrfach ungesättigten Fettsäuren der  $\omega$ -6-Serie mit einem erhöhten Kolontumorrisko einherzugehen scheint, wird demgegenüber den in Fischölen vornehmlich vorkommenden  $\omega$ -3-Fettsäuren eine protektive Rolle bei der Kolonkarzinogenese zugesprochen (5, 6). In mehreren Untersuchungen wurde klar demonstriert, daß durch Gabe von Fischöl nicht nur das karzinogeninduzierte Tumorwachstum bei Versuchstieren gehemmt wird (5), sondern daß auch beim Menschen die Proliferationsrate des Kolonepithels als wesentlicher präneoplastischer Biomarker signifikant abgesenkt werden kann (7, 8). Als biochemischer Wirkmechanismus wurde neben einer Beeinflussung des Immunsystems durch  $\omega$ -3-Fettsäuren (9) eine Hemmung der Prostaglandinsynthese (5, 8) beschrieben, wodurch auch der wachstumshemmende Effekt verschiedener nichtsteroidaler Antiphlogistika, wie z.B. Piroxicam, Indometacin, Aspirin und Sulindac, auf die Kolontumorentstehung erklärt wird (5, 10).

Darüber hinaus könnten jedoch auch Einflüsse auf die Gallensäureexkretion von Bedeutung sein. Studien zum Effekt von Fischöl auf Serumlipide zeigten, daß unter  $\omega$ -3-Fettsäure-reicher Diät die Zusammensetzung der Galle verändert wird (11, 12). In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Effekt einer mit Fischölkapseln angereicherten Diät auf die fäkale Gallensäureexkretion bei gesunden Probanden untersucht.

## Methodik

In der vorliegenden Studie wurden die im folgenden dargelegten metabolischen Parameter als ein weiterer Teilaspekt einer vorausgegangenen Arbeit zum Effekt von Fischölsupplementen auf die Rektumzellproliferation und mucosale PGE<sub>2</sub>-Synthese (8) bei gesunden Probanden untersucht. Das Studiendesign entspricht daher dem bereits publizierten Studienaufbau (8), wobei 12 gesunde Test-

personen (7 Männer, 5 Frauen) im Alter zwischen 20 und 31 Jahren rekrutiert wurden. Bei jedem Probanden wurden vor Studienbeginn und am Ende jeder Studienphase Blutuntersuchungen zur Beurteilung der Nieren-, Leber- und Gerinnungsfunktion sowie der Serumlipide und Apolipoproteine durchgeführt, bei weiblichen Testpersonen wurde eine Schwangerschaft ausgeschlossen. Ausschlußkriterium war eine Therapie mit Antibiotika mindestens sechs Wochen vor Studienbeginn oder während der laufenden Untersuchung. Nach ausführlicher Aufklärung über den Ablauf der Studie wurde von jeder Testperson eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Das Studienprotokoll wurde vom Ethik-Komitee der Medizinischen Fakultät Würzburg genehmigt.

Während zwei vierwöchiger Testperioden erhielten die Probanden zu einer standardisierten Diät im Crossover täglich entweder 4 x 5 Kapseln eines Fischölpräparates (FO) (Wörisana<sup>R</sup>, Kneipp-Werke, Würzburg) oder Maiskeimölkapseln (MO) in der Kontrollperiode. Jede Kapsel enthielt 550 mg Öl, wobei in den Fischölkapseln die  $\omega$ -3-Fettsäuren als natürlich vorkommende Triglyceridester mit einem Gesamtgehalt von 40 % vorlagen (19 % Eicosapentaensäure, 17,5 % Decosahexaensäure, 3,5 % Decosapentaensäure). Die tägliche Aufnahme an  $\omega$ -3-Fettsäuren betrug damit 4,4 g/Tag, so daß die Zufuhrmenge in etwa vergleichbar war mit der von Ländern mit hohem Fischverzehr. Jede Kapsel enthielt außerdem 5 mg  $\alpha$ -Tocopherol als antioxidativen Schutz. Die Zuteilung zu den Versuchsperioden erfolgte doppelblind und randomisiert. In beiden Testphasen wurde eine kontrollierte, standardisierte Diät verzehrt, die von der Diätküche der Universitätsklinik Würzburg zubereitet wurde. Die durchschnittliche Energieaufnahme lag bei den Männern bei 10.088 kJ/Tag, bei den Frauen bei 7.569 kJ/Tag. Der Fettgehalt der Basisdiät betrug 30 % der Gesamtenergie, der Anteil an Kohlenhydrat und Eiweiß lag bei 55 bzw. 15 %. Die tägliche Zufuhr von Ballaststoffen betrug 30,9 g, der Gehalt an Vitaminen und Spurenelementen in der Diät war wie folgt (Angabe für Frauen in Klammern): Vitamin A: 0,72 (0,69) mg/Tag, Vitamin E: 16,8 (14,8) mg/Tag, Vitamin D: 1,5 (1,2)  $\mu$ g/Tag, Vitamin C: 261,7 (227,8) mg/Tag, Calcium: 922,0 (728,3) mg/Tag, Selen: 58,9 (42,3)  $\mu$ g/Tag. Grundlage war in beiden Testperioden ein jeweils identischer Menüplan, wobei die Basisdiät und die FO- bzw. MO-Kapseln unter Aufsicht eines der Autoren (A.G.) eingenommen wurden, um hierdurch Verfälschungen der Ergebnisse durch mögliche Änderungen des Ernährungsverhaltens unabhängig von der Ölsupplementierung weitgehend auszuschließen. Zwischen den beiden Testphasen wurde eine Auswaschperiode von vier Wochen eingehalten, während der die Probanden ihre normale Kost zu sich nahmen.

Während der letzten fünf Tage jeder Testperiode wurden Fäces quantitativ gesammelt, gepoolt und bei -20 °C eingefroren. Stuhlfreud- und Trockengewicht wurden vor bzw. nach Gefrieretrocknung in einem GAMMA IA Ge-

**Tabelle 1** Effekt von Fischöl und Maiskeimöl auf Serumlipide

Lipidfraktion	Vorphase	Fischöl	Maiskeimöl
Triglyceride (mg/dl)	126,3 ± 24,2	70,8 ± 8,0**	104,2 ± 15,9
Cholesterin (mg/dl)	198,8 ± 15,1	185,6 ± 10,7	177,6 ± 11,1
• HDL (mg/dl)	56,6 ± 5,2	61,8 ± 7,7	46,9 ± 9,7
• LDL (mg/dl)	116,9 ± 15,9	109,6 ± 7,7	109,8 ± 8,0
Apo A <sub>1</sub> (mg/dl)	212,5 ± 12,7	223,5 ± 11,4	224,1 ± 16,4
Apo B <sub>100</sub> (mg/dl)	126,3 ± 11,7	149,7 ± 14,3	134,4 ± 13,7

Serumlipide von 12 gesunden Probanden nach 4wöchiger Einnahme von täglich 11 g Fischöl bzw. Maiskeimöl zu einer fettreduzierten Basisdiät (30 % Fettanteil). Ergebnisse dargestellt als MW ± SEM, \*\* p < 0,01 im gepaarten Wilcoxon Test

frieretrockner (Fa. Christ, Osterode) ermittelt. Die Analyse des fäkalen Gallensäurespektrums erfolgte nach der Methode von Reddy et al. (13) mit einigen Modifikationen (14). Von den gefriergetrockneten Proben wurde 1 g Stuhl in einer Lösung aus 2 ml 10 N NaOH und 38 ml einer 90 % Äthanol/Wasserlösung (3:1 v/v) durch 60minütiges Kochen auf einem Reihenerhitzer (Elektrothermal, Southend, UK) verseift. Als interner Standard wurde zuvor Nordeoxycholsäure dem Ansatz hinzugegeben. Zunächst wurden die neutralen Sterine mit Hexan (Merck, Darmstadt) aus der nichtverseifbaren Fraktion extrahiert, die zurückgebliebene wässrige Phase mit 2 ml 10 N NaOH versetzt und die Gallensäurenkonjugate in einem Autoklaven (Wolf, Geislingen) unter einem Druck von 1 bar über 3 h hydrolysiert. Danach wurden die Proben mit 5 ml konzentrierter HCl in 25 ml Methanol (Merck) angesäuert und sodann die freien Gallensäuren mit 4 x 50 ml Chloroform extrahiert. Nach anschließender Konzentrierung in einem Rotationsverdampfer (Büchi, Schweiz) und quantitativer Überführung mit 10 ml Chloroform in Reagenzgläser wurden 200 µl dieses Extraktes unter Stickstoff getrocknet und 60 min mit 200 µl einer Äther-Äthanollösung aus Diazomethan methyliert. Die weitere Deriva-

tisierung der freien Gallensäuren erfolgte unter Zugabe von 200 µl Trifluoressigsäure-Anhydrid (Macherey & Nagel, Düren). Nach abschließender Trocknung unter Stickstoff wurden die Proben in 1,5 ml Chloroform gelöst und hiervon 1 µl zur gaschromatographischen Analyse verwendet. Die Messung erfolgte auf einem Hewlett Packard 5890 Serie II Gaschromatograph (Hewlett-Packard, Avondale, USA), ausgestattet mit einem Flammenionisationsdetektor und einer Kapillarsäule (Megabore DB-17, 15 m Länge, 0,53 mm Innendurchmesser; J & W Scientific, Folsom, USA). Einspritzblock und Detektor waren auf 300 °C erhitzt, die Säulentemperatur wurde programmiert zwischen 230 °C und 270 °C. Als Trägergas wurde Helium mit einer Flußrate von 5 ml/min benutzt. Die Auswertung erfolgte mit einer computerunterstützten Steuer-Einheit (MS-DOS Workstation, Hewlett Packard), wobei die verschiedenen Gallensäuren jeweils durch den Vergleich der Retentionszeiten mit dem jeweiligen Referenzpeak verschiedener Standards (Steraloids Inc., Wilton, USA) identifiziert und deren Konzentration anhand einer zuvor erstellten „Multilevel-Calibration-Curve“ berechnet wurden.

**Tabelle 2** Fäkale Exkretion von Gallensäuren unter Fischöl und Maiskeimöl

Gallensäure	Fäkale Konzentration (mg/g)		Tagesexkretion (mg/Tag)	
	Fischöl	Maiskeimöl	Fischöl	Maiskeimöl
Deoxycholsäure	4,59 ± 0,71	3,66 ± 0,58	167,0 ± 28,8	162,4 ± 28,2
Lithocholsäure	2,74 ± 0,28	2,46 ± 0,34	99,6 ± 12,4	109,4 ± 16,7
Chenodeoxycholsäure	0,96 ± 0,20	1,00 ± 0,21	35,0 ± 8,7	48,6 ± 11,6
Ursodeoxycholsäure	0,01 ± 0,01	—	0,4 ± 0,4	—
Gesamtgallensäuren	8,30 ± 1,06	7,13 ± 0,90	301,9 ± 45,6	320,3 ± 47,1

Stuhlkonzentrationen (mg/g Trockenmasse) und mittlere Tagesausscheidung (mg/Tag) von Gallensäuren bei 12 gesunden Probanden nach 4wöchiger Einnahme von täglich 11 g Fischöl bzw. Maiskeimöl zu einer fettreduzierten Basisdiät (30 % Fettanteil). Ergebnisse dargestellt als MW ± SEM, Unterschiede nicht signifikant im gepaarten Wilcoxon Test

## Statistische Auswertung

Die Meßwerte sind im folgenden als Mittelwert  $\pm$  SEM angegeben. Bei Vorliegen nichtnormalverteilter Daten mit ungleichen Varianzen wurden Unterschiede zwischen den verschiedenen Testphasen mittels des nichtparametrischen Wilcoxon Rangsummentest auf ihre statistische Signifikanz geprüft, wobei ein p-Wert kleiner 0,05 als signifikant angesehen wurde. Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistik-Software-Paketes NCSS (Unisoft, Augsburg) durchgeführt.

## Ergebnisse

Unter der fettreduzierten Basiskost war während beider Testphasen bei den Testpersonen eine Gewichtsabnahme festzustellen, wobei der Unterschied zwischen der Fischölphase (FO) (1,5 kg) und der Maiskeimölphase (MO) (2,0 kg) nicht signifikant war ( $p = 0,67$ ).

Die Meßergebnisse der Serumlipide in den verschiedenen Testphasen sowie vor Beginn der Studie (Vorphase) sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Es fiel eine signifikante Abnahme der Triglyceride unter FO auf, während die übrigen Lipidfraktionen zwischen der FO und MO-Phase nicht signifikant verschieden waren. Da in der Vorphase keine standardisierte Diät eingenommen wurde, wurden diese Daten nicht mit in die statistische Analyse einbezogen.

Ebenso ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Stuhlfreudgewicht feststellen (FO:  $150,0 \pm 16,8$ ; MO:  $167,6 \pm 14,9$  g/Tag). Das Trockengewicht des Stuhls war unter FO tendenziell niedriger als unter MO ( $36,7 \pm 2,8$  vs.  $44,6 \pm 4,0$  g/Tag;  $p = 0,055$ ).

Die Stuhlkonzentrationen und Tagesexkretionsraten der fäkalen Gallensäuren sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den fäkalen Konzentrationen sowohl bei den Gesamtgalensäuren als auch bei den einzelnen gaschromatographisch aufzutrennenden Substanzen. Die primäre Gallensäure Cholsäure war bei keinem Probanden im Stuhl nachweisbar, was sich durch die insgesamt niedrige Gallensäureexkretion erklären könnte.

Auch die über fünf Tage gemittelte fäkale Exkretion an Gesamtgallensäuren war in den beiden Testphasen nicht signifikant verschieden. Die Tagesexkretionen der primären Gallensäure Chenodeoxycholsäure ( $p = 0,26$ ) und der entsprechenden sekundären Gallensäure Lithocholsäure ( $p = 0,22$ ) war jedoch unter FO tendenziell niedriger als unter MO.

## Diskussion

Verschiedene exogene Risikofaktoren werden für die Entstehung des Dickdarmkrebs diskutiert (15), wobei insbesondere eine Ernährung, die reich an gesättigten und

mehrfaach ungesättigten  $\omega$ -6-Fettsäuren aber gleichzeitig arm an Ballaststoffen ist, als ein wesentlicher Risikofaktor angesehen wird (16). In diesem Zusammenhang konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß hierbei vor allem die sekundären Gallensäuren Deoxy- und Lithocholsäure als Promotor bei der Kolonkarzinogenese beteiligt sind (4). Im Gegensatz zu  $\omega$ -6-Fettsäure-haltigen Ölen konnte für Fischöle, die reich an  $\omega$ -3-Fettsäuren sind, ein protektiver Effekt bei der Kolonkarzinogenese demonstriert werden (5, 17, 18). Kürzlich wurde außerdem gezeigt, daß die Proliferationsrate des Rektumepithels als wesentlicher Biomarker für ein gesteigertes Karzinomrisiko sowohl bei Patienten mit Kolonpolypen (7) als auch bei gesunden Probanden (8) bereits nach 4–6 Wochen täglicher Supplementierung mit 7 bzw. 4,4 g  $\omega$ -3 FS/Tag signifikant gesenkt wird. Eine durch  $\omega$ -3-Fettsäuren induzierte Hemmung der mucosalen Prostaglandin-E2-Synthese wurde hiermit ursächlich in Zusammenhang gebracht (8). Tierexperimentell konnte für PGE<sub>2</sub> ein wachstumssteigernder Effekt auf das Kolonepithel gezeigt werden (19), darüber hinaus weisen erhöhte Gewebskonzentrationen dieses Mediators, wie sie in Kolonkarzinomgewebe gefunden wurden, auf die Bedeutung von PGE<sub>2</sub> bei der Kolontumorentstehung hin (20). Da Veränderungen des Fettstoffwechsels unter Zufuhr von Fischöl mit Einflüssen auf die biliäre Lipidkomposition in Zusammenhang gebracht wurden (11, 12, 21, 22), sollte in der vorliegenden Untersuchung geprüft werden, inwieweit mögliche Einflüsse von Fischöl auf die fäkale Gallensäureexkretion an den protektiven Mechanismen fischölreicher Kostformen beteiligt sein könnten.

Bei den Serumlipiden fand sich in der Fischölphase ein signifikanter Abfall der Serumtriglyceride gegenüber der Kontrollphase mit Zufuhr von Maiskeimöl, während keine Änderungen im Gehalt an Cholesterin, Lipoproteinen und Apolipoproteinen feststellbar waren. Diese Ergebnisse werden durch verschiedene Studien an gesunden Personen und Patienten mit Hyperlipoproteinämien sowie tierexperimentelle Daten gestützt (11, 12, 21, 23–25). In mehreren dieser Arbeiten wurde versucht, die Effekte von Fischöl auf die Serumlipide durch mögliche Einflüsse auf die biliäre Lipidkomposition zu erklären, wobei die Ergebnisse dieser Studien widersprüchliche Ergebnisse erbrachten (11, 12, 21, 22). Einige Autoren berichteten eine Erhöhung der Cholesterinsekretion in die Galle unter Fischöl (11, 21), während die Gallensäuresekretion entweder nicht verändert wurde (12, 21, 22) oder ein Anstieg im Gallensäurepool mit Zunahme des Verhältnisses an Cholsäure/Chenodeoxycholsäure gefunden wurde (11).

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der o.g. Studien zur Beeinflussung der biliären Gallensäureausscheidung (12, 21, 22) ließen sich in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der täglichen fäkalen Gallensäureexkretion zwischen der Fischöl- und Maiskeimölphase feststellen. Nach vier Wochen täglicher Supplementierung mit 11 g Fischöl (entsprechend 4,4 g

$\omega$ -3-Fettsäuren) ließ sich jedoch eine tendenziell niedrigere Tagesexkretion der sekundären Gallensäure Lithocholsäure ( $p = 0,22$ ) im Vergleich zur Maiskeimölphase feststellen. Da es sich hierbei um eine sekundäre Gallensäure handelt, d.h. um einen bekannten Promotor der Kolonkarzinogenese (4), könnte dieses Ergebnis durchaus als positiv im Hinblick auf eine mögliche Kolonkarzinomprotektion gewertet werden. Im Vergleich zu anderen

diskutierten Wirkungsmechanismen scheinen die Effekte von Fischöl auf die fäkale Gallensäurezusammensetzung jedoch eher marginal zu sein. In diesem Zusammenhang muß entsprechend publizierter Studien (8, 26) angenommen werden, daß im wesentlichen die durch  $\omega$ -3-Fettsäuren induzierte Hemmung der mucosalen PGE<sub>2</sub>-Synthese den Schutzeffekt von Fischöl bei der Kolonkarzinogenese bewirkt.

## Literatur

1. Greenwald P (1992) Colon cancer overview. *Cancer* 70:1206–1215
2. Wynder EL, Reddy BS, Weisburger JH (1992) Environmental dietary factors in colorectal cancer. Some unresolved issues. *Cancer* 70:1222–1228
3. Reddy BS, Wynder EL (1973) Large-bowel carcinogenesis: fecal constituents of populations with diverse incidence rates of colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 50:1437–1442
4. Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL (1978) Colon cancer: Bile salts as tumor promoters. In: Salga TJ, Sivak A, Boutwell RK (eds) *Carcinogenesis*. Raven Press, New York, pp 453–464
5. Reddy BS (1992) Dietary fat and colon cancer: animal models studies. *Lipids* 27:807–813
6. Blot WJ, Lanier A, Fraumeni JF, Bender TR (1975) Cancer mortality among Alaskan natives, 1960–69. *J Natl Cancer Inst* 55:547–554
7. Anti M, Marra G, Armelao F, Bartoli GM, Ficarelli R, Percesepe A, De Vitis I, Maria G, Sofo L, Rapaccini GL et al. (1992) Effect of  $\omega$ -3 fatty acids on rectal mucosal cell proliferation in subjects at risk for colon cancer. *Gastroenterology* 103:883–891
8. Bartram HP, Gostner A, Scheppach W, Reddy BS, Rao CV, Dusel G, Richter F, Richter A, Kasper H (1993) Effects of fish oil on rectal cell proliferation, mucosal fatty acids and PGE<sub>2</sub>-release in healthy subjects. *Gastroenterology* 105:1317–1322
9. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JWM, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, Schaefer EJ, Wolff SM, Dinarello CA (1989) The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 320:265–271
10. Winde G, Gumbinger HG, Osswald H, Kemper F, Bünte H (1993) The NSAID sulindac reverses rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis: clinical results of a dose-finding study on rectal sulindac administration. *Int J Colorect Dis* 8:13–17
11. Smit MJ, Temmerman AM, Wolters H, Kuipers F, Beynen AC, Vonk RJ (1991) Dietary fish oil-induced changes in intrahepatic cholesterol transport and bile acid synthesis in rats. *J Clin Invest* 88:943–951
12. Wechsler JG, Swobodnik W, Wenzel H, Saal D, Janowitz P, Splitter S, Ditschuneit H (1989) Veränderungen der Plasmalipide, Lipoproteine und biliären Lipide nach  $\omega$ -3-Fettsäurenzufuhr bei Normalpersonen. *Akt Ernähr* 14:12–15
13. Reddy BS, Hedges AR, Laakso K, Wynder EL (1978) Metabolic epidemiology of large-bowel cancer – fecal bulk and constituents of high-risk North American and low-risk Finnish population. *Cancer* 42:2832–2838
14. Bartram HP, Scheppach W, Heid C, Fabian C, Kasper H (1991) Effect of starch malabsorption on fecal bile acids and neutral sterols in humans: possible implications for colonic carcinogenesis. *Cancer Res* 51:4238–4242
15. Weisburger JH (1991) Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Semin Oncol* 18:316–336
16. Vogel VG, McPherson RS (1989) Dietary epidemiology of colon cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 3:35–63
17. Lindner MA (1991) A fish oil diet inhibits colon cancer in mice. *Nutr Cancer* 15:1–11
18. Tisdale MJ, Dhesi JK (1990) Inhibition of weight loss by  $\omega$ -3 fatty acids in an experimental cachexia model. *Cancer Res* 50:5022–5026
19. Tutton PJM, Barkla DH (1980) Influence of prostaglandin analogues on epithelial cell proliferation and xenograft growth. *Br J Cancer* 41:47–51
20. Bennett A, Del Tacca M, Stamford IF, Zebro T (1977) Prostaglandins from tumours of human large bowel. *Br J Cancer* 35:881–884
21. Balasubramaniam S, Simons LA, Chang S, Hickie JB (1985) Reduction in plasma cholesterol and increase in biliary cholesterol by a diet rich in n-3 fatty acids in the rat. *J Lipid Res* 26:684–689
22. Scobey MW, Johnson FL, Parks JS, Rudel LL (1991) Dietary fish oil effects on biliary lipid secretion and cholesterol gallstone formation in the African green monkey. *Hepatology* 14:679–684
23. Blonk MC, Bilo HJG, Nauta JJP, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker AJM (1990) Dose-response effects of fish-oil supplementation in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 52:120–127
24. Davidson MH, Burns JH, Subbaiah PV, Conn ME, Drennan KB (1991) Marine oil capsule therapy for the treatment of hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 151:1732–1740
25. Singer P, Wirth M, Berger I, Voigt S, Gerike U, Gödicke W, Köberle U, Heine H (1985) Influence on serum lipids, lipoproteins and blood pressure of mackerel and herring diet in patients with type IV and V hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 56:111–118
26. Minoura T, Takata T, Sakaguchi M, Takada H, Yamamura M, Hioto K, Yamamoto M (1988) Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 48:4790–4794