



Fischöl und kardiovaskuläre Erkrankungen

Gute Erfolgschancen für nachhaltige Therapie

von Dr. phil. nat. Wolfgang Rothe

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 41/1997, Seite 16 - 21

Vorbemerkung der Redaktion: In Fortsetzung der laufenden Artikelserie des Autors Dr. Rothe beleuchtet die folgende Arbeit interessante therapeutische Perspektiven mit dem Fischöl, wie es mit dem SANUM-Präparat LIPISCOR zur Verfügung steht.

Die Ursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen sind in einem komplexen chronisch-pathologischen Geschehen begründet. Es ist daher meist nicht ausreichend, die Therapie auf der Beeinflussung nur eines Parameters aufzubauen. In großangelegten Studien zeigte sich, daß man über die Pathogenese der Arteriosklerose mehr erfahren kann, wenn man die Lebensgewohnheiten großer Bevölkerungsgruppen nach Korrelationen mit dieser Erkrankung untersucht als durch die Analyse einzelner isolierter Mechanismen.

Bei den inzwischen bekannten wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen stehen neben Zigarettenrauchen vor allem ein erhöhter Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen (erhöhtes LDL, erniedrigtes HDL, erhöhte Triglyceride), eine beschleunigte Blutgerinnung und, wie aktuelle Ergebnisse zeigen, vor allem auch entzündliche Veränderungen im Vordergrund. Letztere können z.B. durch bakterielle oder virale Infektionen bedingt sein. Schon vor Jahrzehnten stellte man fest, daß ein erhöhter Fischverzehr und kardiovaskuläre Erkrankungen negativ korreliert sind.

Im folgenden werden zunächst die epidemiologisch-klinischen Daten angeführt, die den günstigen Einfluß

von Fischöl/Fischnahrung auf die durch Arteriosklerose bedingten Krankheiten belegen. Anschließend werden die einzelnen Faktoren untersucht, auf die die klinischen Erfolge wahrscheinlich zurückzuführen sind.

Ergebnisse von epidemiologischen Untersuchungen

Die ersten indirekten Hinweise darauf, daß der Verzehr von Meerestieren für die Prophylaxe degenerativer Gefäßerkrankungen von Bedeutung ist, ergab sich aus prospektiven, epidemiologischen Untersuchungen. So kommen bei grönländischen Eskimos die ischämische Herzkrankheit und der Herzinfarkt nur sehr selten und bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor.

Eine offizielle grönländische Gesundheitsstatistik weist die ischämische Herzkrankheit für 1973 bis 1976 mit nur 3,5 Prozent aller Todesursachen aus [2], bei einer mittleren Lebenserwartung auf ganz Grönland von über 60 Jahren [3]. In dieser Statistik sind neben Grönländern aber auch Dänen, die auf Grönland leben, miteingeschlossen. Im selben Zeitraum gab es insgesamt nur durchschnittlich 9,5 Herzinfarkte pro Jahr unter allen hospitalisierten Patienten auf Grönland.

Die überwiegende Mehrheit dieser Erkrankungen und Todesfälle dieser Gesamtstatistik stammt aus dem südlichen Grönland, wo westlicher Lebensstil bereits weitverbreitet ist. Betrachtet man dagegen speziell das nordwestliche Grönland, wo der ursprüngliche Lebensstil noch vorherrscht, z.B. den Umanak-Distrikt mit

2600 Menschen, so zeigt sich, daß zwischen 1968 und 1978 kein einziger Herzinfarkt beobachtet wurde [2].

Dort wurde über einen Zeitraum von 25 Jahren (zwischen 1950 und 1974) auch die Häufigkeit zahlreicher anderer Erkrankungen ermittelt und alterskorrigiert mit der der dänischen Bevölkerung verglichen. Dabei ergab sich, daß neben zahlreichen anderen Erkrankungen, wie Asthma (1:25), Diabetes mellitus (1:9) und Psoriasis (1:20), auch der akute Myokardinfarkt (1:13) nur sehr selten vorkommt [14].

Eine Selektionsstatistik aus Alaska über den Zeitraum von 1959 bis 1968, die 8,7 Prozent aller Todesfälle unter den dort lebenden Eskimos, Aleuten und Indianern erfaßte, ergab unter den dort berichteten kardiovaskulären Todesfällen nur vier Myokardinfarkte und zwei Fälle mit generalisierter Arteriosklerose, zusammen also nur 3,4 Prozent aller Todesfälle, die auf ein degeneratives arterielles Gefäßleiden zurückzuführen sind [1].

Andere epidemiologische Daten stammen aus Japan, wo auch traditionell viel Fisch verzehrt wird und ebenfalls eine niedrige Inzidenz an kardiovaskulären degenerativen Erkrankungen besteht [12], was ursächlich mit dem hohen Verzehr an n-3-Fettsäuren in Verbindung gebracht wird [12, 13]. Beim Vergleich japanischer Fischer mit japanischen Bauern, die im Mittel 250 g bzw. 90 g Fisch pro Tag verzehrten, wiesen die Fischer eine signifikant niedrigere Todesrate infolge ischämischer Herzkrankheit auf.



Von ganz besonderer Bedeutung sind frühere norwegische Studien, die einen markanten Rückgang tödlich verlaufener kardiovaskulärer Erkrankungen in Norwegen während des zweiten Weltkrieges aufzeigen. Damit korreliert, kam es auch zu einer drastischen Senkung der Myokardinfarktinzidenz in Oslo. Während im Jahre 1940 in Norwegen noch 30 kardiovaskuläre Todesfälle pro 10000 Einwohner registriert wurden, sank diese Rate in den Kriegsjahren schnell und kontinuierlich ab und erreichte von 1943 bis 1945 ein Minimum von 24 Fällen pro 10000 Einwohner. Nach Beendigung des Krieges stieg die kardiovaskuläre Sterblichkeit rasch wieder an und erreichte schon 1948 wieder 29 Todesfälle pro 10 000 Einwohner.

Bang und Dyerberg [4] führen diese Veränderungen im wesentlichen auf kriegsbedingte Ernährungsumstellungen zurück, die dazu führten, daß der Fischkonsum sich von 99 g pro Kopf und Tag auf im Mittel 292 g verdreifachte, bei Halbierung des Gesamtfettverzehr von im Mittel 159 g auf 71 g pro Tag und Person. Der Fischverzehr während des Krieges in Norwegen entsprach einer mittleren täglichen Aufnahme von 4 bis 6 g Eicosapentaensäure (EPA, auch Icosapentaensäure genannt) zusammen mit Docosahexaensäure und war damit vergleichbar der täglichen Aufnahmemenge dieser n-3-Fettsäuren bei grönländischen Eskimos.

Insbesondere der sehr steile Abfall der kardiovaskulären Todesfälle gleich zu Beginn des Krieges innerhalb eines Jahres sowie der in gleicher Weise sehr steile Wiederanstieg schon im ersten und zweiten Nachkriegsjahr sprechen gegen die Annahme, insbesondere wenn man die Ergebnisse von umfangreichen aktuellen primären medikamentösen Interventionsstudien zum Vergleich mitheranzt [10, 17], daß diese Effekte überwiegend durch die Verbes-

serung des Serumlipid-/Lipoproteinprofils zustande gekommen sind.

Viel plausibler ist es, als ursächlichen Mechanismus der schnell eintretenden Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Norwegen während des letzten Krieges eine Abnahme der allgemeinen Thromboseneigung, im wesentlichen infolge Verminderung der Thrombozytenaggregationsfähigkeit, zu unterstellen. Diese Annahme wird weiter gestützt durch die klinische Mitteilung, daß in Norwegen während des Krieges die postoperative Thrombo-Embolie-Rate ebenfalls drastisch abgesunken ist (zitiert bei [8]). Die Ernährungsumstellung der Norweger während des Krieges mit Verdreifachung des Fischverzehr auf mit den Ernährungsgewohnheiten von Grönland-Eskimos vergleichbare Mengen stellt somit eine riesige Interventionsstudie dar, die in einmaliger Weise die therapeutisch nutzbaren Effekte der n-3-Fettsäuren, speziell der Eicosapentaensäure, nachgewiesen hat.

Eine weitere Interventionsstudie mit Fisch wurde in den fünfziger Jahren von Nelson durchgeführt, der seinen Herzpatienten empfahl, Fleisch als Eiweißquelle weitgehend durch Fisch zu ersetzen. Die über 16 Jahre laufende Studie, die wenig Beachtung fand, zeigte in der Kontrollgruppe eine vierfach höhere kardiale Todesrate als in der Interventionsgruppe [18].

Große Resonanz fand dagegen die holländische Zutphen-Studie [15]. Dort wurden durch Ernährungsanamnesen 1960 Angaben über den mittleren Fischverzehr von 852 Männern mittleren Alters ohne koronare Herzerkrankung erhoben. Während der nachfolgenden 20 Jahre ließ sich in Zutphen eine signifikante dosisabhängige, negative Korrelation zwischen der mittleren verzehrten Fischmenge und der tödlich verlaufenden koronaren Herzkrankheit feststellen. Männer, die mindestens 30 g Fisch pro Tag, entsprechend etwa zwei

Fischmahlzeiten pro Woche, gegessen hatten, wiesen im Vergleich zu denen, die nie Fisch aßen, eine über 60 Prozent reduzierte Infarktodesrate auf.

Die negative Korrelation zwischen Fischverzehr und tödlich verlaufender koronarer Herzkrankheit in der Zutphen-Studie war unabhängig von allen sonstigen kardiovaskulären Risikofaktoren, wenngleich Triglyceride und HDL-Cholesterin nicht mitefaßt wurden. Da in Zutphen zu zwei Drittel magerer Fisch verzehrt wurde, der im Mittel nur 1,5 Prozent Fett enthält, fällt es schwer, die dargestellten günstigen Effekte ausschließlich auf die n-3-Fettsäuren bzw. den Eicosapentaensäureverzehr zurückzuführen. Berücksichtigt man aber, daß andere Fischbestandteile, z.B. Membranen, ebenfalls reich an n-3-Fettsäuren sind, so kann man die koronarprotektive Wirkung auf das gleiche Prinzip zurückführen, das im Fischöl enthalten ist: die EPA und DHA.

Wenn es durch Fischverzehr möglich ist, die Häufigkeit von Myokardinfarkten und die koronaren Todesfälle zu reduzieren, dann kann man auch verstehen, daß durch Gabe von 20 g Fischöl täglich innerhalb von neun Monaten die Häufigkeit stenokardischer Anfälle und der Nitroglyzerinbedarf drastisch gesenkt werden konnte [24].

Die hier dargestellten epidemiologischen Daten und klinischen Studien lassen keinen Zweifel daran, daß die n-3-Fettsäuren im Fischöl ein hohes antiatherogenes Potential haben und vorbeugend gegen das Auftreten eines Myokardinfarktes wirken. Es geht zurück auf zahlreiche synergistisch wirkende pharmakologisch bedeutsame Effekte, die atherogene Einflüsse günstig beeinflussen können. Diesen wollen wir uns jetzt zuwenden.



1. Wirkung auf Lipide und Lipoproteine im Serum; Senkung der Triglyceride

Die Senkung der Serumtriglyceridspiegel durch Fischöl wurde bei Patienten mit verschiedenen Formen der Hypertriglyceridämie [11, 20-22, 24, 26] nachgewiesen. 6 bis 20 ml Fischöl (das entspricht 1,1 bis 3,6 g Eicosapentaensäure) haben sich als ausreichende Dosis erwiesen [11, 21-24, 26].

Bei Patienten mit einer primären Hyperlipoproteinämie Typ IIb beobachteten Phillipson et al. [20] durch allerdings sehr hoch dosiertes Fischöl eine Senkung des mittleren Serumtriglyceridspiegels um 64 Prozent und des Serumcholesterins um 27 Prozent bzw. bei Patienten mit Typ V Hyperlipoproteinämie um 79 Prozent und 45 Prozent.

In einer Langzeitstudie über zwei Jahre zeigten Saynor et al. [24] an 92 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und 15 gesunden Probanden nach Gabe von 20 ml Fischöl pro Tag eine durchschnittliche Senkung der Triglyceride um 37 Prozent nach vier Wochen und um 41 Prozent nach zwei Jahren.

Bei 28 Hämodialysepatienten wurden die Triglyceride mit 20 ml Fischöl nach acht Wochen Behandlung um 35 Prozent gesenkt [22]. Gleichzeitig kam es zu einem signifikanten Anstieg von HDL-Cholesterin infolge HDL2-Cholesterins bei leichtem, nicht signifikantem Abfall von HDL3-Cholesterin.

Die Wirkung von 6 oder 16 g Fischöl auf die Serumlipide wurde von Simons et al. [26] in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei gleichzeitiger cholesterin- und fettarmer Ernährung untersucht. Sie fanden bei Patienten mit Typ-IIb und -IV-Hyperlipoproteinämie eine signifikante Senkung der Serumtriglyceride um 28 Prozent bzw. 41 Prozent bei unveränderten Werten für Cholesterin. Patienten mit Typ V zeigten nach

16 g Fischöl eine Senkung des Triglyceridspiegels um 58 Prozent und des Gesamtcholesterins um 34 Prozent.

Die Senkung der Triglyceride war dosisabhängig und negativ korreliert mit dem Ausgangswert. Eine ähnliche Korrelation fanden auch Phillipson et al. [20]. Die Senkungen des Triglyceridspiegels sind immer Ausdruck einer Abnahme der VLDL-Fraktion. Die Auswirkungen auf HDL und LDL sind nur gering und zeigen die enge metabolische Verknüpfung mit der VLDL-Fraktion. HDL-Cholesterin verhält sich wie üblich spiegelbildlich zum Triglyceridspiegel.

Die sehr stark ausgeprägte hypotriglyceridämische Wirkung von Fischöl stellt eine neue, äußerst effektive und praktikable Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit sehr stark ausgeprägter Hypertriglyceridämie dar.

2. Antithrombotischer Effekt

Bereits den Wikingern, die im frühen Mittelalter Streifzüge bis nach Grönland unternahmen und dort in Kämpfe mit Eskimos verwickelt wurden, war aufgefallen, daß Eskimos selbst nach dem Tode noch lange Zeit bluteten. Dieses Phänomen fand in der Neuzeit seine Bestätigung in der nahezu auf das Doppelte der Norm verlängerten Blutungszeit bei Eskimos [9] als Folge der veränderten Fettsäurezusammensetzung in den Phospholipiden der Thrombozyten zugunsten der n-3-Fettsäuren und zu Lasten der n-6-Fettsäuren. So beobachteten Mortensen et al. [16] bei gesunden Probanden nach täglicher Einnahme von 10 g Fischöl über vier Wochen eine signifikante Zunahme der Blutungszeit um 15 Prozent.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Saynor et al. [24]. Nach einem nicht signifikanten Anstieg nach 10 ml Fischöl verlängerten 20 ml Fischöl täglich die Blutungszeit von 3,5 auf 7 Minuten. Die Effekte auf die Hämostase werden einheitlich von allen Autoren auf das nach Eicosapenta-

ensäureverabreichung veränderte Eicosanoidprofil zurückgeführt, mit Verschiebung des Verhältnisses zwischen Thromboxanen und Prostacyclinen zugunsten der Prostacycline [27].

Daß Fischöl die Interaktion zwischen Thrombozyten und Gefäßwand günstig beeinflusst, ließ sich darüber hinaus wohl am überzeugendsten am Modell des experimentellen Hirninfarktes bei der Katze [5] bzw. des experimentellen Herzinfarktes beim Hund [7] nachweisen. In beiden Studien ließ sich die Infarktgröße signifikant verringern.

Die Erklärung für diese antithrombotische Wirkung beruht auf der Änderung des Eicosanoidprofils, das bereits in einem früheren Artikel dieser Serie (Die sanften Fettsäuren - ein neues therapeutisches Konzept) beschrieben wurde. Wegen seiner Bedeutung sollen die entsprechenden wichtigsten Mechanismen hier kurz wiederholt werden, zumal auf dieser Basis auch die in diesem Zusammenhang bedeutenden Wirkungen auf den Blutdruck und entzündliche Veränderungen zu erklären sind.

EPA ist ein natürlicher Antagonist der Arachidonsäure, aus der in der Prostaglandinkaskade wichtige Entzündungsmediatoren aufgebaut werden. Wie Bild 1 zeigt, besteht z.B. der Wirkmechanismus antiphlogistisch wirksamer Pharmaka in der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Während die Glucocorticoide zu einem früheren Zeitpunkt in die Synthese eingreifen und die Phospholipase A₂ hemmen, blockieren die nichtsteroidalen Antiphloistika (z.B. ASS) das Cyclooxygenasesystem, das Arachidonsäure und andere ungesättigte C₂₀-Säuren in cyclische Endoperoxide umwandelt, die Vorstufen der Prostaglandine und daraus die in Bild 2 aufgeführten Mediatoren. Prostaglandine sind Mediatoren, die für die Entzündungsprozesse verantwortlich sind und den Schmerz und das Fieber steigern.

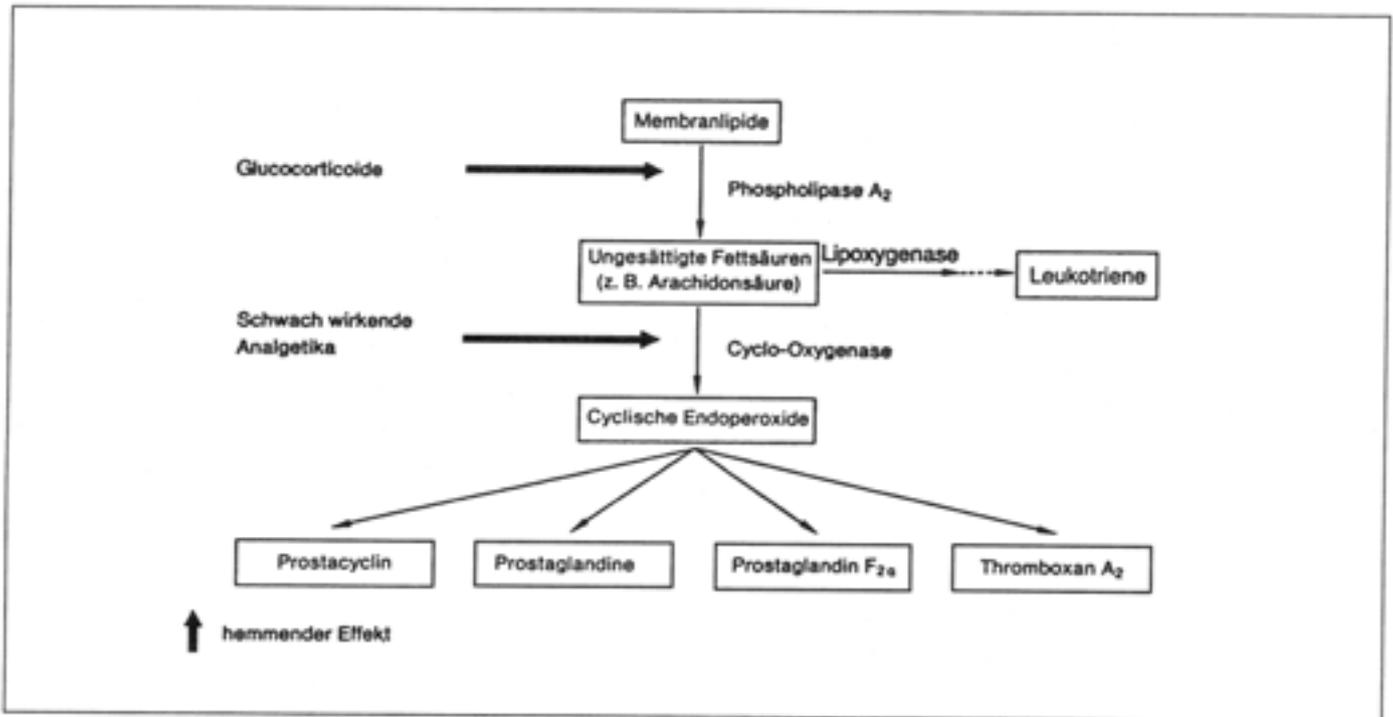


Bild 1

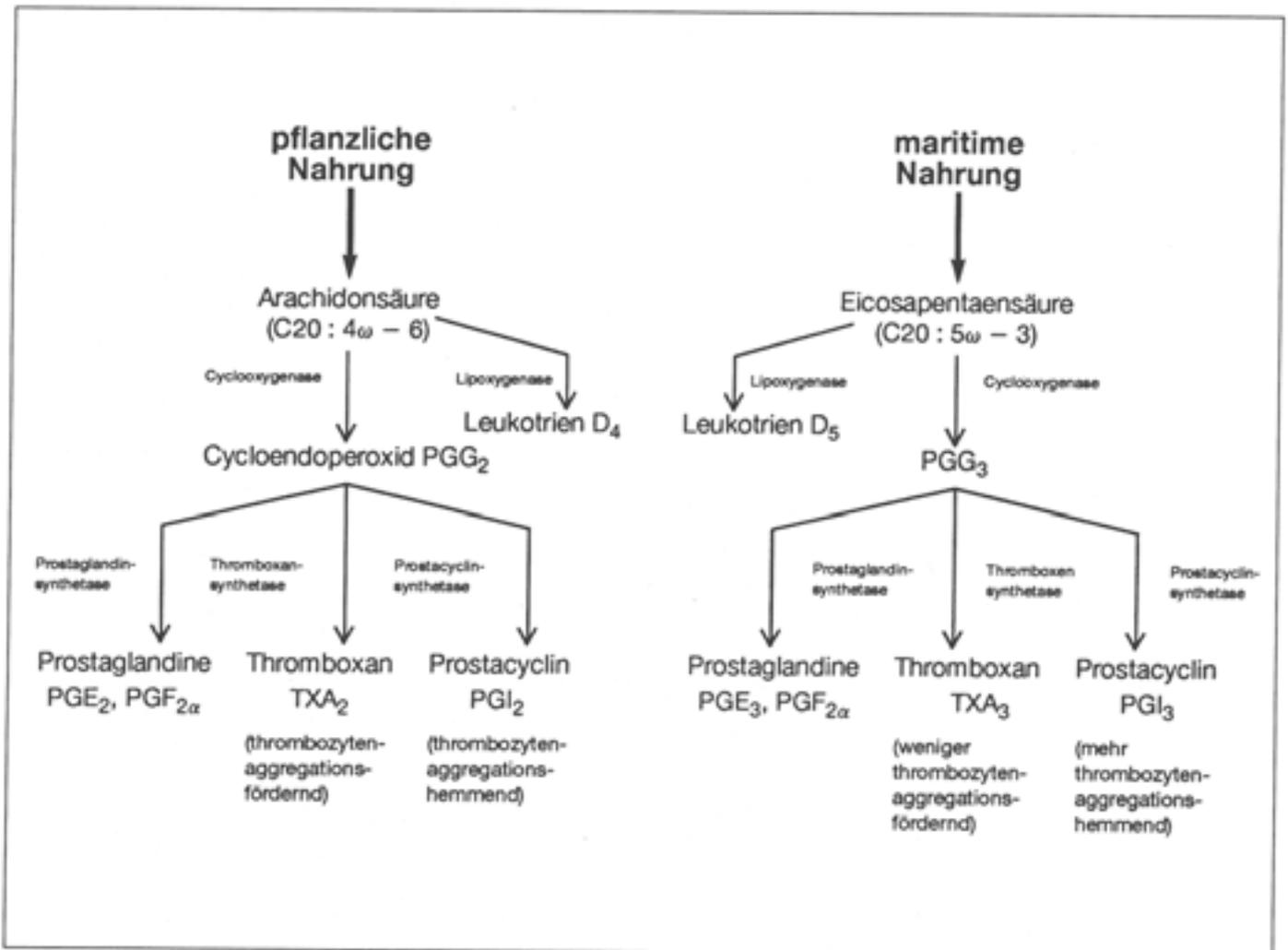


Bild 2



Anstatt durch direkte Hemmung der Enzymsysteme, z.B. durch Glucocorticoide oder ASS (Bild 1), kann man auch dadurch in das Geschehen eingreifen, daß man die Arachidonsäure durch analoge Fettsäuren (z.B. EPA) von den Enzymsystemen verdrängt. Die dann nach den gleichen Mechanismen entstehenden neuen Mediatoren haben andere Eigenschaften: Ohne EPA-Zufuhr entstehen zunächst die cyclischen Peroxide der Arachidonsäure und daraus die in Bild 2 aufgeführten Mediatoren (Bild 2, linke Seite): In den Thrombozyten und Makrophagen entsteht aus Arachidonsäure über Thromboxan A_2 (TXA_2), das die Aggregation der Thrombozyten fördert und zur Vasoconstriktion führt.

In der Gefäßwand, besonders der kleinen Arterien und Arteriolen, wird auf demselben Weg Prostacyclin (PGI_2) gebildet, dessen Wirkung der von TXA_2 entgegengesetzt ist; es wirkt antiaggregatorisch und vasodilatierend. Seine Wirkung überwiegt bei Gesunden die seines Gegenspielers TXA_2 . Bei einer Endothelschädigung (= Verletzung) wird die PGI_2 -Bildung stark vermindert, was zum Wundverschluß führt. Interessanterweise ist bei Patienten mit Arteriosklerose die Bildung von PGI_2 generell erniedrigt. Diese Tatsache wird als wichtiger pathogenetischer Faktor diskutiert.

Nach Zufuhr von EPA werden statt der beschriebenen Mediatoren die weniger entzündungsfördernden Prostaglandine PGE_3 und PGF_{2a} gebildet (Bild 2, linke Seite). Analog dazu entstehen Thromboxan TXA_3 , das weniger aggregationsfördernd ist, und PGI_3 , das die Aggregation stärker hemmt als PGI_2 .

Arachidonsäure kann auch durch ein weiteres Enzymsystem, den Lipoxygenaseweg (Bild 1), in die sogenannten Leukotriene LTB_4 und LTC_4 verwandelt werden, die ebenfalls äußerst wirksame Entzündungsmediatoren sind. Durch EPA-Zufuhr kann

man erreichen, daß statt dessen die weniger aktiven Leukotriene LTB_5 und LTC_5 entstehen. Insgesamt gelingt es also durch die Zufuhr von EPA, das Spektrum der Mediatoren so zu beeinflussen, daß es der Arteriosklerose entgegenwirkt. Ferner gelingt es auf diese Weise, eine direkte Hemmung von Enzymsystemen und die damit verbundenen Nebenwirkungen zu vermeiden.

3. Die Wirkung auf den Blutdruck

In einer Übersichtsarbeit [28] wurden insgesamt 31 randomisierte kontrollierte Studien mit 1356 Patienten ausgewertet, in denen die blutdrucksenkende Wirkung von n-3-Fettsäuren untersucht wurde. Zusammenfassend ergab sich eine signifikante Senkung des Blutdrucks, allerdings bei großer Variabilität der Ergebnisse einzelner Studien. Gesunde Probanden ließen keine nennenswerte Veränderung des Blutdrucks durch Fischöl erkennen. Dagegen konnte bei 415 Patienten mit arterieller Hypertonie der Blutdruck signifikant gesenkt werden. Auch bei Patientengruppen mit Hypercholesterinämie, koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus als primäre Diagnose wurde als Folge einer Therapie mit Fischöl eine Blutdrucksenkung festgestellt, die hier allerdings nicht signifikant war. Insgesamt ergab sich sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung.

4. Entzündungshemmung

In jüngster Zeit wird in zunehmendem Maße eine teilweise auf Mikroorganismen zurückzuführende Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen diskutiert. Frühere Infektionen mit Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Herpes-Simplex-Viren oder Cytomegalieviren stellen offensichtlich einen pathogenetischen Arteriosklerosefaktor dar.

Für diese Interpretation, nach welcher der Arteriosklerose Entzündungsprozesse zugrundeliegen, lie-

fert eine neue retrospektive Studie einen weiteren Beleg. Danach ermöglicht die Konzentration von C-reaktivem Protein im Plasma, einem Entzündungsmarker, eine Vorhersage über das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall [29]: So wurde festgestellt, daß die Ausgangswerte des Entzündungsparameters (C-reaktives Protein) bei Patienten, die später einen Herzinfarkt erlitten, mit 1,5 mg/l Plasma im Vergleich zu 1,1 mg/l bei der Kontrollgruppe (n = 543 in jeder Gruppe) deutlich erhöht war. Auch Patienten, die später einen Schlaganfall hatten, zeigten einen erhöhten Wert dieses Markers. Konsequenterweise müßten dann antiphlogistisch wirkende Substanzen, z.B. ASS, für eine Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen geeignet sein.

Dies wurde auch tatsächlich beobachtet: Bei mit ASS behandelten Männern mit Werten für das C-reaktive Protein in der höchsten Quartile war die Myokardinfarktrate unter Verum (ASS) kaum halb so hoch wie in der Placebogruppe. Bei Werten für das C-reaktive Protein in der niedrigsten Quartile unterschied sich die Herzinfarktrate zwischen Verum- und Placebogruppe kaum. Diese Ergebnisse belegen die Vermutung, daß die „gezügelmten“ von der EPA abgeleiteten Prostaglandine und Leukotriene auch in dieser Hinsicht das Krankheitsgeschehen positiv beeinflussen.

Die Wirkung des Fischöls ist mit der von ASS vergleichbar. Dabei geht sein Wirkungsspektrum aber offensichtlich noch über die der ASS hinaus, z.B. durch die Änderung des Lipidprofils, das heißt durch die Senkung der pathogenetisch bedeutsamen Triglyceride. Die Effekte kommen ferner durch physiologische Effekte zustande und nicht durch eine Enzymhemmung. Damit sind die Nebenwirkungen der nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht zu befürchten. Auf dieser theoretischen Basis lassen sich die eingangs beschriebenen



beeindruckenden epidemiologischen Ergebnisse bei der Prophylaxe der Herzinfarkte sehr gut erklären.

Schrifttum

- [1] Arthaud, J. B.: Cause of Death in 339 Alaskan Natives as Determined by Autopsy. *Arch. Path.* 90, 1970: 433-438.
- [2] Bang, H. O.; Dyerberg, J.: Lipid Metabolism and Ischemic Heart Disease in Greenland Eskimos. *Adv. Nutr. Res.* 3, 1980:1.
- [3] Bang, H. O., et al.: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 1980: 2657-2661.
- [4] Bang, H. O.; Dyerberg, J.: Personal Reflections on the Incidence of Ischaemic Heart Disease in Oslo during the Second World War. *Acta Med. Scand.* 210, 1981: 245-248.
- [5] Black, K. L.; Culp, B., et al.: The protective effects of dietary fish oil on focal cerebral infarction.
- [6] Bronte-Stewart, B., et al.: Effects of feeding different fats on serum-cholesterol level. *Lancet* 1956 I: 521-526.
- [7] Culp, B. R., et al.: The Effect of Dietary Supplementation with Fish Oil on experimental Myocardial Infarction. *Prostaglandins* 20, 1980: 1021-1031.
- [8] Dyerberg, J.; Bang, H. O.; Stoffersen, E.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978 II: 117-119.
- [9] Dyerberg, J.; Bang, H. O.: Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979 II: 433-435.
- [10] Frick, M. H., et al.: Helsinki heart study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *New Engl. J. Med.* 317, 1987: 1237-1245.
- [11] Hamazaki, T. R., et al.: Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 26, 1984: 81.
- [12] Hirai, A., et al.: Eicosapentaenoic Acid and Platelet Function in Japanese. *Lancet* 1980 II: 1132-1133.
- [13] Kawaga, Y., et al.: Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 28, 1982: 441-453.
- [14] Kromann, N., et al.: Epidemiological Studies in the Upernavik District, Greenland. *Acta Med. Scand.* 208, 1980: 401-406.
- [15] Kromhout, D., et al.: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *New Engl. J. Med.* 312, 1985: 1205-1209.
- [16] Mortensen: The effect of N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. *Thromb. Haemostas.* 50, 1983: 543-546.
- [17] National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering. *Lipid Research Clinics Program. JAMA* 251 (3), 1984: 365-374.
- [18] Nelson, A. M.: Diet therapy in coronary disease. *Geriatrics* 27 (12), 1972: 103.
- [19] Norell, S. P., et al.: Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Brit. Med. J.* 293, 1986: 426.
- [20] Phillipson, B. E., et al.: Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *New Engl. J. Med.* 312, 1985: 1210-1216.
- [21] Rogers, S., et al.: Effects of fish oil supplement on serum lipids, blood pressure, bleeding time, hemostatic and rheological variables. *Atherosclerosis* 63, 1987: 137-143.
- [22] Rylance, P. B., et al.: Fish Oil Improves Lipids and Reduces Platelet Aggregation in Haemodialysis Patients. *Nephron* 43, 1986: 196-202.
- [23] Sanders, T. A. B., et al.: A comparison of the influence on plasma lipids and platelet function of supplements of ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids. *Brit. J. Nutr.* 50, 1983: 521.
- [24] Saynor, R.; Verel, D.; Gillott, T.: The Long-Term Effect of Dietary Supplementation with Fish Lipid. Concentrate on Serum Lipids, Bleeding Time, Platelets and Angina. *Atherosclerosis* 50, 1984: 3-10.
- [25] Shekelle, R. B.; Missell et al.: Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *New Engl. J. Med.* 313, 1985: 820.
- [26] Simons, L. A., et al.: On the effects of dietary n-3 fatty acids (Maxepa) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 54, 1985: 75-88.
- [27] Stofferson, E.; Jørgensen, K. A.; Dyerberg, J.: Antithrombin III and dietary intake of polyunsaturated fatty acids. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 42, 1982: 83-86.
- [28] Willich et al.: *Dtsch. med. Wschr.* 120, 1995: 227.
- [29] *New England Journal of Medicine* 336, 1997: 973.