



# Therapeutische Anwendung von Fischöl in der Frauenheilkunde

Eine noch wenig genutzte Möglichkeit in der gynäkologischen Praxis

von Dr. Wolfgang Rothe

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 45/1998, Seite 19 - 23

## Einleitung

Die therapeutische Wirksamkeit von Fischöl wurde in den skandinavischen Ländern entdeckt, als sich zeigte, daß eine fischreiche Ernährung die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen senkt. Wenig später wurde beobachtet, daß Kinder, deren Mütter bevorzugt marine Produkte verzehrten, ein signifikant erhöhtes Geburtsgewicht hatten. Inzwischen gelang es nicht nur, den Mechanismus dieses Effektes nachzuvollziehen, es wurde auch die Bedeutung der Anwendungsmöglichkeiten von Fischöl im Bereich der Frauenheilkunde erkannt.

Nachdem eine Korrelation zwischen erhöhtem Geburtsgewicht und einer verlängerten Schwangerschaftsdauer als Grund für einen verspäteten Geburtstermin festgestellt worden war, eröffnete sich die Möglichkeit, diesen Effekt bei Patientinnen, die zu Frühgeburten neigen, therapeutisch zu nutzen. Später stellte sich heraus, daß n-3-Fettsäuren nicht nur für die intrauterine Entwicklung des kindlichen ZNS essentiell sind. Auch im frühen Säuglingsalter müssen diese Nahrungsbestandteile in ausreichender Menge zugeführt werden, um Entwicklungsstörungen zu vermeiden.

Auch bei der Behandlung dysmenorrhöischer Störungen erwies sich Fischöl als hilfreich. Last but not least ist inzwischen gesichert, daß die von n-3-Fettsäuren bewirkte Triglyceridsenkung bei Frauen in der Menopause von besonderer Bedeutung sind. Es zeigte sich nämlich, daß bei Frau-

en ein erhöhter Triglyceridspiegel ein selbständiger Risikofaktor ist, was bei Männern nicht in gleichem Maße nachgewiesen werden konnte. Da zusätzlich die Mortalitätsrate für Herzinfarkte bei Frauen relativ hoch zu sein scheint, kommt diesen Zusammenhängen eine besondere Bedeutung zu.

## Fischöl zur Prophylaxe von Frühgeburten

Aufgrund des auffällig hohen Geburtsgewichtes der Kinder, die auf den Faröer-Inseln zur Welt kamen, registrierte *S. F. Olsen* die Schwangerschafts- und Geburtsverläufe aller Erstgebärenden, die zwischen 1982 und 1984 dort niederkamen und verglich sie mit denen im übrigen Dänemark. Dabei erwies sich die Zahl der Entbindungen nach dem errechneten Geburtstermin auf den Faröer-Inseln als doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe [1]. Olsen vermutete als Ursache für diese Unterschiede die unterschiedlichen Essensgewohnheiten, denn im Durchschnitt verzehren die Inselbewohner 50 Prozent mehr Fische mit ungesättigten Fettsäuren als Vergleichskollektive im übrigen Land, in den Niederlanden oder in Kanada. Wieviel mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen wurden, ließ sich an ihrem Gehalt in den Phospholipiden der Erythrozyten der untersuchten Patientinnen gut abschätzen.

Nach Olsens Annahme wird durch den hohen Konsum von n-3-Fettsäuren die Gestationsperiode verlängert, weil diese Fettsäuren die uterine

Prostaglandinproduktion beeinträchtigen, die wiederum eine Rolle bei der uterinen Kontraktion und der Reifung der Zervix spielen. Die vermehrte Aufnahme von n-3-Fettsäuren könnte auch die höhere Mortalitätsrate der Neugeborenen auf den Faröern erklären. Wie man aus dem Einsatz von Prostaglandinsynthesehemmern in der Geburtshilfe weiß, verschließt sich unter einer solchen Behandlung der Ductus arteriosus Botalli frühzeitig und führt zu erhöhten Drücken im pulmonalen Gefäßbett.

Aufgrund der verlängerten Schwangerschaftsdauer als Folge einer erhöhten Zufuhr von n-3-Fettsäuren eröffnete sich die Möglichkeit, Frauen mit zu frühzeitigem oder zu spätem Wehenbeginn durch Änderung ihrer Aufnahme von n-3-Fettsäuren zu helfen. Dies bedeutete zunächst, daß Frauen in der Schwangerschaft nicht - wie auf den Faröern üblich - extensiv viel Fisch essen sollten. Sollte diese Hypothese zutreffen, dann bedeutet das aber auch, daß bei Frauen mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko eine dosierte Gabe von Fischöl eine willkommene therapeutische Wirkung haben könnte.

Auf der Basis dieser Überlegungen führte Olsen eine entsprechende klinische Studie [2] durch. Dabei wurden insgesamt 533 Patientinnen in der 30. Schwangerschaftswoche auf drei Kollektive verteilt. Die Patienten einer Gruppe (n = 266) erhielten täglich vier Fischölkapseln, was einer täglichen Zufuhr von 2,7 g n-3-Fettsäure entsprach. Die der zweiten Gruppe (n = 131) nahmen die glei-



che Anzahl von Kapseln mit Olivenöl; die dritte Gruppe erhielt kein Präparat.

Die Dauer der Schwangerschaft war bei der Fischölgruppe im Vergleich zu den anderen Kollektiven signifikant erhöht. Im Durchschnitt betrug die Differenz vier Tage. Auch das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder war in der Verumgruppe um 107 g erhöht. Innerhalb der beiden Kontrollgruppen bestanden hinsichtlich dieser Variablen keine Unterschiede. Bei Frauen, die vor der Behandlung selten Fisch konsumierten, war dieser durch die Fischölsupplementierung erzielte Effekt besonders stark ausgeprägt.

Auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte nachgewiesen werden, und zwar aufgrund des Complianceverhaltens. Bei Patientinnen mit guter Compliance waren die Effekte ausgeprägter als bei solchen, bei denen die Regelmäßigkeit der Einnahme zu wünschen übrig ließ. Der Geburtsvorgang selbst wurde durch diese Behandlung nicht beeinflusst.

Wie ursprünglich vermutet, scheint die Auslösung des Geburtsvorgangs, die durch Prostaglandine bewirkt wird, durch die Modifikation des Prostaglandinmusters durch Fischöl entscheidend verzögert zu werden. Nach Ansicht der Autoren ist die Supplementierung mit Fischöl im dritten Trimenon eine wirksame und gleichermaßen kostengünstige und bequeme Behandlungsmethode, um Frühgeburten entgegenzuwirken.

### **n-3-Fettsäuren sind für die frühkindliche Entwicklung essentiell**

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der neueren Lipidforschung besteht in der Erkenntnis, daß für die Entwicklung des ZNS in der fötalen und frühkindlichen Entwicklung n-3-Fettsäuren, insbesondere DHA, essentiell sind. Auch Frauen, die nicht zu Frühgeburten neigen, sollten deshalb nicht gänzlich auf die Zufuhr von n-3-Fettsäuren verzichten. Allerdings

dürften für diesen Zweck relativ geringe Mengen (1 bis maximal 2 g Fischöl pro Tag) ausreichen. Eine hohe Dosierung ist bei normal verlaufenden Schwangerschaften schon wegen der oben beschriebenen pharmakologischen Effekte nicht ratsam.

Während n-6-Fettsäuren in der Regel ausreichend mit der Nahrung aufgenommen werden, ist dies bei n-3-Fettsäuren nicht der Fall. Die British Nutrition Foundation empfiehlt daher, 0,5 Prozent der Gesamtenergie in Form von langkettigen n-3-Fettsäuren aufzunehmen. Da Eicosapentensäure und Arachidonsäure als Enzymsubstrate konkurrieren, ist auch das Verhältnis zwischen n-6- und n-3-Fettsäuren wichtig; es sollte etwa 5:1 betragen. Insbesondere in der Schwangerschaft muß besonders auf eine ausreichende Zufuhr von n-3-Fettsäuren geachtet werden, denn der Fötus kann Docosahexaensäure nicht ausreichend synthetisieren. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten daher schon vor der Konzeption und in den ersten Schwangerschaftsmonaten eine Grundversorgung mit n-3-Fettsäuren sicherstellen.

Zwischen der 24. und der 40. Schwangerschaftswoche findet eine besonders rasche Entwicklung des Gehirns mit einer Gewichtszunahme von 75 auf 400 Gramm statt [3]. Für diesen Wachstumsschub des ZNS benötigt der Fötus große Mengen langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren wie Arachidonsäure und Docosahexaensäure zur Synthese von Strukturlipiden, die vom mütterlichen Organismus über die Plazenta bereitgestellt werden müssen. Seit 1991 wird zusätzlich auch eine Anreicherung der Säuglingsmilch mit diesen essentiellen langkettigen Fettsäuren bei Frühgeborenen offiziell empfohlen [3].

Bei Frühgeborenen, die üblicherweise über keine ausreichende endogene Synthese dieser Fettsäuren verfügen, fällt die Konzentration von Ara-

chidon- und Docosahexaensäure in Plasma und Gehirngewebe schnell ab, wenn sie nicht gestillt werden und statt dessen kommerzielle Milchzubereitungen erhalten. Es kann dann zu funktionellen Beeinträchtigungen insbesondere der psychomotorischen und visuellen Entwicklung kommen. Ein Zusatz von Fischöl oder Docosahexaensäure zu derartigen Milchmischungen kann jedoch eine Normalisierung des Fettsäurestatus und der mentalen Entwicklung bewirken.

Dies ergab eine neuere Interventionsstudie [4]. Bei dieser Untersuchung wurden 43 Frühgeborene auf zwei annähernd gleiche Kollektive verteilt. Eine Gruppe erhielt die übliche „normale“ Diät, während die andere Hälfte bis zwei Monate nach der Krankenhausentlassung mit einer durch n-3-Fettsäuren angereicherte Nahrung ernährt wurde. Im Alter von einem Jahr zeigten die Kinder dieses Kollektivs eine bessere Lernfähigkeit. Auch die Sehschärfe der Kinder, die eine n-3-fettsäurereiche Nahrung erhielten, war verbessert und korrelierte mit dem Docosahexaensäurespiegel.

Auch bei normal ausgetragenen Neugeborenen ergab sich, daß auch hier ein Zusatz langkettiger, mehrfach ungesättigter n-3-Fettsäuren zur Ernährung notwendig ist. Bei nicht gestillten Neugeborenen kam es daher während der ersten acht Wochen zu einer Abnahme der Konzentration von Arachidon- und Docosahexaensäure. Außerdem ergab sich auch hier eine Korrelation zwischen dem Fettsäuremuster der Nahrung und der Sehschärfe.

### **Prophylaxe der Dysmenorrhoe durch n-3-Fettsäuren**

Inzwischen scheint sich ein weiteres Anwendungsgebiet für Fischöl in der Gynäkologie abzuzeichnen: die Behandlung der Dysmenorrhoe [5]. Zur Therapie dieser meist am ersten Tag der Regelblutung auftretenden Störung, von der etwa jede zehnte Frau



heimgesucht wird und die mit dysmenorrhoeischen Schmerzen und Unterleibskrämpfen einhergeht, werden oft Ovulationshemmer eingesetzt, weil Dysmenorrhoe nur bei ovulatorischen Zyklen auftritt. Allerdings wird auch eine psychische Komponente diskutiert, als deren Folge die Erkrankung psychisch verstärkt und schließlich fixiert werden kann.

Weil die subjektive Schmerzempfindung mit pathologischen Uteruskontraktionen korreliert und für diese Kontraktionen Prostaglandin F<sub>2</sub>α (PGF), für die Uterusrelaxation dagegen Prostaglandin 1 verantwortlich ist, kann die erhöhte PGF-Synthese mit einem Progesteron-IUP oder medikamentös mit einem Prostaglandinsynthetasehemmer, z.B. Naproxen, inhibiert werden. Bei einem Teil der Frauen mit Dysmenorrhoe sind derartige Arzneimittel allerdings wirkungslos.

Man vermutet deshalb, daß auch noch andere endogene Faktoren aus dem Uterus bei der Dysmenorrhoe wirksam werden können. Zum Beispiel könnten Veränderungen in der Biosynthese von Lipoxigenaseprodukten eine weitere Ursache sein. Tatsächlich konnten sehr hohe Lipoxigenaseaktivitäten im Endometrium und Menstrualblut von Frauen mit schwerer Dysmenorrhoe nachgewiesen werden.

Die Entwicklung von spezifischen und selektiven Inhibitoren des Lipoxigenasesystems und ihr Einsatz in der Therapie von dysmenorrhoeischen Frauen würde das Verständnis dafür erweitern, weshalb zwischen 20 und 40 Prozent der Dysmenorrhoeerkrankten nicht befriedigend auf Prostaglandinsynthetaseinhibitoren ansprechen.

Der therapeutische Ansatz einer Fischöltherapie beruht gleichwohl auch auf der Überlegung einer Modifizierung des Prostaglandinmusters durch n-3-ungesättigte Fettsäuren. Wie inzwischen bekannt ist,

haben aus n-3-Fettsäuren synthetisierte Prostaglandine eine stärkere vasodilatatorische, aber eine schwächere konstriktorische Wirkung als die auf n-6-Fettsäuren hervorgegangenen.

Diese zunächst rein theoretisch begründeten Annahmen scheinen sich in klinischen Untersuchungen zu bestätigen: Unter einer Fischdiät besserten sich bei Patientinnen mit schwerer und therapieresistenter Dysmenorrhoe nicht nur die klinischen Beschwerden, auch die abnormen Prostaglandinwerte bzw. -relationen im Menstrualblut normalisierten sich unter dieser Therapie. Damit liegt ein erster Ansatzpunkt für Möglichkeiten zu einem neuen Behandlungskonzept der Dysmenorrhoe vor. Vor dem Hintergrund der Tatsache, daß eine solche Therapie nicht nur nebenwirkungsfrei ist, sondern insgesamt aus verschiedenen Gesichtspunkten durchaus positiv zu bewerten ist, bietet sich ein Therapieversuch mit Fischölkapseln in diesen Fällen an.

### **Die Triglyceridsenkung spielt bei Frauen eine besonders wichtige Rolle**

Über die Infarktprophylaxe mit Fischöl wurde an dieser Stelle bereits ausführlich berichtet. Im Gegensatz zu der weitverbreiteten Meinung, der Herzinfarkt sei in erster Linie ein Problem der Männer, zeigen epidemiologische Untersuchungen, daß nach der Menopause auch bei Frauen der Herzinfarkt als Todesursache an erster Stelle steht [6]. Darüber hinaus haben Frauen, die einen Herzinfarkt erleiden, eine schlechtere Prognose als Männer. So sterben 54 Prozent der Männer innerhalb von 30 Tagen an ihrem Infarkt, aber 66 Prozent der Frauen. Es gibt daher keinen Grund, die Prävention und Therapie des Herzinfarktes bei Frauen zu vernachlässigen.

In der Prävention gelten für Frauen die gleichen Regeln wie für Männer.

Zusätzlich könnte der kardioprotektive Effekt einer Östrogen-Gestagen-Substitution in Peri- und Postmenopause eine Rolle spielen. Gesichert ist allerdings bislang nur ein positiver Einfluß auf den Lipidstatus. Ein direkter Nachweis dafür, daß die Infarkt mortalität verringert wird, steht jedoch noch aus und wird frühestens im Jahre 2005 mit Abschluß der sogenannten HERS-Studie erwartet.

Einen wichtigen Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt es auch hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils. Während die Hypertriglyceridämie als unabhängiger Risikofaktor bei Männern umstritten ist, ist ihre Rolle als eigenständiger Wegbereiter des Herzinfarktes bei Frauen weit besser belegt. Dies bestätigt inzwischen eine großangelegte norwegische Studie [7]: Über 24000 Frauen im Alter von 35 bis 49 Jahren in drei norwegischen Kreisen nahmen an dieser prospektiven Untersuchung teil. Ihre kardiovaskulären Risikofaktoren wurden anamnestisch erfaßt, Blutdruck, Größe und Gewicht gemessen, Gesamtcholesterin und Triglyceride bestimmt. Der zeitliche Abstand zur letzten Mahlzeit wurde festgehalten.

Während des Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich 14,6 Jahren verstarben 108 Frauen an den Folgen einer koronaren Herzkrankheit, 238 an kardiovaskulären Erkrankungen und 931 Frauen insgesamt. Unabhängig von der Todesursache fand sich eine positive Korrelation zur Höhe der Triglyceridspiegel. Auch wenn Alter und andere Risikofaktoren bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden, erwiesen sich die Neutralfettspiegel als unabhängige Prädiktoren. Verglichen mit Frauen, deren Triglyceride unter 130 mg/dl lagen, ergab sich für Probandinnen mit Werten über 300 mg/dl eine 4,7fach höhere Wahrscheinlichkeit, einer koronaren Herzkrankheit zum Opfer zu fallen. Das generelle Sterberisiko war immerhin auf das 2,3fa-



che gesteigert. In der Tatsache, daß die Blutentnahmen nicht nüchtern erfolgten, sehen die Autoren keinen Nachteil. Möglicherweise, so ihre Vermutung, kommt der verzögerten Clearance von Chylomikronen bei der Atherogenese eine entscheidende Bedeutung zu. Die nach einer Mahlzeit bestimmten Werte könnten insofern sogar informativer sein. Diese Studie hat vor dem Hintergrund des ausgeprägten lipidsenkenden Effektes der n-3-Fettsäuren eine große Bedeutung.

Während die Wirkung von Fischöl auf den Serumcholesterinspiegel relativ gering ist [8], bewirkt es eine stark ausgeprägte Senkung des Serumtriglyceridspiegels [9-12]. Diese Wirkung ist um so stärker ausgeprägt, je höher der Triglyceridausgangswert ist [13]. Die Triglyceridspiegelsenkung tritt in ihrer vollen therapeutischen Breite schon innerhalb eines Monats ein und bleibt unverändert mindestens zwei Jahre bestehen [14].

Die biochemischen Grundlagen dieser Wirkung können wie folgt erklärt werden (Bild 1): Bei der Fetttresorption werden in den Enterozyten des Darmes Triglyceride mit den Apolipoproteinen A und B<sub>48</sub> zu den Lipoproteiden der Chylomikronen assoziiert. Im Blut erfolgt in Abhängigkeit von der LDL-Konzentration ein Austausch der Apolipoproteine auf der Oberfläche der Chylomikronen (A) gegen die der HDL (E und C). In diesen Komplexen werden Fettsäuren in die Gewebe transportiert. Das Überbleibsel (engl. „Remenant“) des Chylomikronenabbaus gelangt in die Leber.

Im Gegensatz zu den Chylomikronen werden die VLDL in der Leber aus endogenen Triglyceriden und den Apolipoproteinen C, B<sub>100</sub> und E synthetisiert. Auch sie wechselwirken mit HDL. Aus ihnen entsteht schließlich über IDL das LDL. Den beiden Gruppen triglyceridreicher Lipoproteine, den Chylomikronen und den

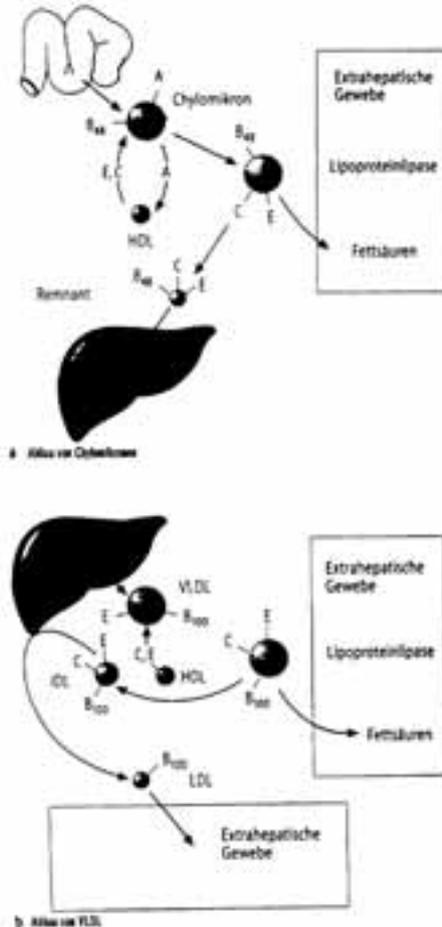


Bild 1: Abbau der triacylglycerinreichen Lipoproteine. – Quelle [15].

VLDL, kommt also eine große Bedeutung als Transportvehikel der Triglyceride zu.

Der hypotriglyceridämische Effekt von n-3-Fettsäuren kommt überwiegend durch eine Hemmung der hepatischen VLDL-Synthese und -Sekretion [16-19] zustande, wodurch auch die LDL-Fraktion marginal mitbeeinflusst werden kann. Möglicherweise haben auch von n-3-Fettsäuren abstammende Prostaglandine einen zusätzlichen Effekt durch Hemmung der Fettgewebslipolyse.

Eine Hemmung der Biosynthese von VLDL Apo B konnte an menschlichen Hep G 2-Zellen [17] wie auch an Rattenhepatozyten nachgewiesen werden. Auch in vivo kommt es unter Fischöl zu einer Senkung von VLDL Apo B bei Probanden [20] sowie von Gesamt-Apo B, Apo C III und Apo E bei Patienten mit stark ausgeprägter

Hypertriglyceridämie [11]. Die besondere pharmakodynamische Wirkung von Fischöl auf den Lipidstoffwechsel kommt auch darin zum Ausdruck, daß Fischöle den Triglyceridanstieg nach Kohlenhydratzufuhr [21], den Chylomikronenanstieg nach Fettzufuhr [14] und den LDL-Cholesterin- und LDL-Apo-B-Anstieg nach exogener Cholesterinzufuhr [22] verhindern oder zumindest stark dämpfen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß Patienten, die für Apolipoprotein E<sub>4</sub> hetero- oder homozygot sind, das sind 25 Prozent unserer Bevölkerung, besonders therapiesensibel zu sein scheinen [11]. Diese triglyceridsenkenden Wirkungen haben insbesondere für die Infarktprophylaxe bei Frauen eine große Bedeutung.

So sind die im Fischöl enthaltenen n-3-Fettsäuren nicht nur zur Behandlung spezifischer gynäkologischer Probleme geeignet, sie sind darüber hinaus auch zur Infarktprophylaxe gerade bei Frauen von besonderer Bedeutung.



## Schrifttum

- [1] Olsen, S. F., et al.: Intake of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation. *Lancet* II: 367-369 (1986).
- [2] *Lancet* 339: 1003-1007 (1992).
- [3] Koletzko, B.: Bericht über den ersten Europäischen Pädiatriekongreß, Paris 1994. *ÄZ* 46: 16 (1994).
- [4] Bericht über den ersten internationalen Kongreß der Gesellschaft für Fettsäure- und Fettforschung (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids). 30. Juni bis zum 3. Juli 1993 in Lugano. *DAZ* 133: 40 (1993).
- [5] Bericht über den 47. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 1988. *Med. Tribune* 43: 30 (1988).
- [6] *ÄZ* 146: 9 (1998).
- [7] Inger Stensvold et al.: National Health Screening Service, Oslo. *British Medical Journal*, Vol. 307, No. 6915: 1318-1322 (1993).
- [8] Bronsgeest-Schoute, H. C.: The effect of various intake of  $\omega$  3 fatty fish on the blood lipid compositions in healthy human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 1752-1757 (1981).
- [9] Lossonczy, T. O., et al.: The effect of a fish diet on serum lipids in healthy human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 1340-1346 (1978).
- [10] Fehily, A. M.: The effect of fatty fish on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 38: 349 (1983).
- [11] 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: 1210-1216 (1985).
- [12] Sanders, T. A. B., et al.: The influence of different types of  $\omega$  3 polyunsaturated fatty acids in blood lipids and platelet functions in healthy volunteers. *Clin. Sci.* 64: 91 (1983).
- [13] 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: 75-88 (1985).
- [14] 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: 3-10 (1984).
- [15] Löffler, G.; Petrides, P. E.: *Biochemie und Pathobiochemie*, 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1997.
- [16] Nestel, P. J., et al.: Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J. Clin. Invest.* 74: 82-89 (1984).
- [17] Aeberhard, E. E., et al.: Polyenoic acid metabolism in cultured human skin fibroblasts. *Lipids* 13: 758-767 (1977).
- [18] Harris, W. S., et al.: The mechanism of the hypertriglyceridemic effect of dietary omega-3 fatty acids in man. *Clin. Res.* 32: 560A (1984).
- [19] Sanders, T. A. B.: Triglyceride-lowering effect of marine polyunsaturates in patients with hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 5: 459-465 (1985).
- [20] Morita, I., et al.: A proposed method for exploring anti-aggregatory effects of eicosapentaenoic acid in the rat. *Prostaglandins Leukotriens and Medicine* 14: 123-129 (1984).
- [21] Harris, W. S., et al.: Dietary omega-3 fatty acids prevent carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Metabolism* 33: 1016-1019 (1984).
- [22] Fischer, S.; Weber, C.: Prostaglandin  $I_3$  is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature* 307: 165-168 (1984).