

Schweizer Alpkäse, Alpha-Linolensäure und kardiovaskuläre Protektion

Jan Vontobel^a, Simona Stivala^{a,b}, Stephan Winnik^b, Jürg H. Beer^{a,b}

^a Kantonsspital Baden, Departement Innere Medizin, Baden, Switzerland

^b Kardiovaskuläre Forschung, Universitätsspital Zürich, Switzerland

Summary

Swiss alpine cheese, algalinolenic acid and cardiovascular protection

The myth of alpine longevity has been preserved over the centuries and is attributed to the beneficial effects of alpine milk products (“alpine paradox”) with their increased omega-3-fatty acid content. The daily intake of n3-FA is part of the AHA recommendations for lowering cardiovascular risk. This is mainly attributed to n3-FA of maritime origin. In view of limited fishery resources and due to pollutants including mercury and organic solvents, as well as the costly purification process needed to produce n3-FA capsules, alternatives are being sought. The plant-derived algalinolenic acid (ALA) appears to be an interesting and competitive alternative at low cost. The protective antithrombotic, antiarteriosclerotic and antiarrhythmic mechanisms of n3-FA are presented. The clinical data, including more recent negative secondary prevention intervention studies and controversial conclusions, are discussed. The n3-FA dose, the target population and concomitant medical treatment appear to offer critical clues to differing outcomes.

Key words: algalinolenic acid; omega-3 fatty acids; nutrition; fish; insulin sensitivity; cardiovascular risk

Mythos der alpinen Langlebigkeit

Der Mythos des besonders gesunden (und entsprechend langen) Lebens in den Alpen hat sich in den letzten drei Jahrhunderten entwickelt und etabliert. Er wird «begründet» durch das Klima [1], die geringere Schadstoffkonzentration, die Höhenlage über Meer, die Flora (bis hin zu den alpinen Heilpflanzen) und die gesunde Ernährung mit spezieller Betonung der alpinen Milchprodukte [2]. Diese eigentliche «gesundheitsförderliche Milchkultur» fand ihre Klientel einerseits bei den Tuberkulosekranken (Schwindsucht) und andererseits bei den wohlhabenden Kuraufenthaltern. Dies begründete die Basis des Erfolges der Schweizer Alpenmilch im 19.

Funding / potential competing interests:

Forschungs-Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds, Grant 310030_127422/1 (JHB), der Schweizerischen Herzstiftung (JHB) und der Stiftung Cardio (JHB und SS)

Jahrhundert, die in Form von Kondensmilch, Milchpulver und Milkschokolade ihren Siegeszug um die Welt antrat [3] (Abb. 1).

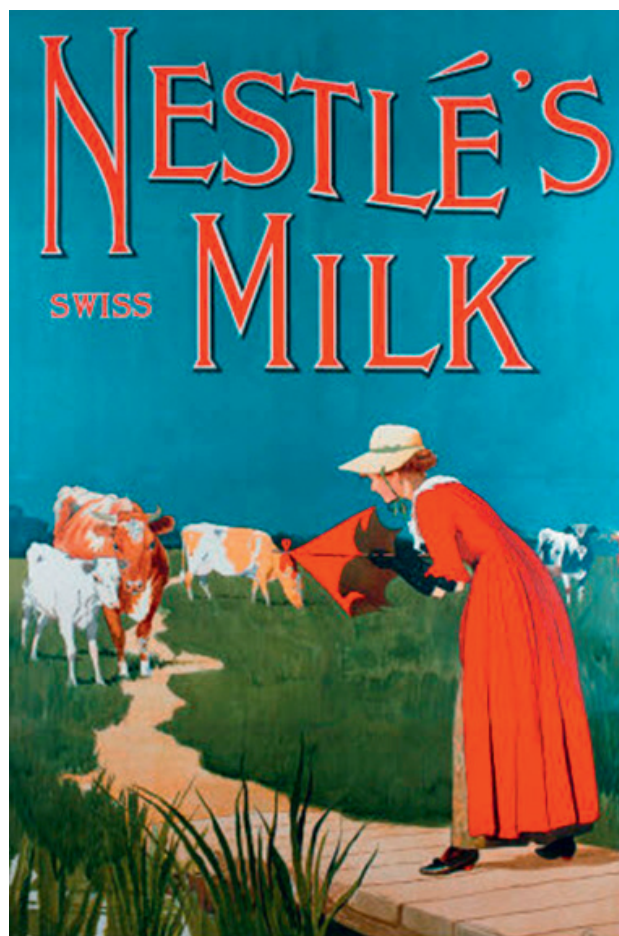


Abbildung 1

Historisches Nestlé-Werbeplakat. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Nestlé SA, Vevey.

Korrespondenz:
Professor Jürg H. Beer, MD
Departement Innere Medizin
Kantonsspital Baden
CH-5404 Baden
Switzerland
hansjuerg.beer@ksb.ch

Vom Mythos zu positiven Assoziationen und pathophysiologischen Mechanismen

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Assoziationen publiziert, welche den günstigen Effekt pathophysiologisch erklären könnten. Faeh et al. [1] fanden, dass das Leben in höheren Lagen bezüglich der koronaren Herzkrankheit und des Hirnschlagrisikos günstiger zu sein scheint [1]. Dabei war es nicht nur «protektiv», in höheren Lagen geboren zu sein, sondern das Risiko wurde auch durch einen Umzug in die Höhe gesenkt. Als mögliche Gründe sind die Sonnenexposition und damit die Vitamin-D-Spiegel [4–6], die Ernährung mit Milchprodukten inkl. die Vitamin D-Zufuhr, die Omega-3-Fettsäuren-Aufnahme, die klimatischen Verhältnisse bzw. der Schadstoffgehalt der Luft [7, 8] und die körperliche Aktivität zu erwähnen. Wir zeigten mit dem «alpinen Paradox», dass im Alpkäse nicht nur die vermeintlich schädlichen, gesättigten Fettsäuren, sondern deutlich vermehrt auch die günstigen Omega-3-Fettsäuren (sowohl Alphinolensäure wie auch die langkettigen «Long chain»-Omega-3-Fettsäuren) nachweisbar sind [2].

Die 2010 publizierten Daten von Farzaneh-Fahr et al. unterstützen das Konzept der vermehrten Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren und der Langlebigkeit: In einer Kohorte von Koronarpatienten wurde eine Assoziation zwischen «Long chain»-Omega-3-Fettsäuren im Blut und der Telomerlänge gefunden (über 5 Jahre gemessen) [9]. Die Telomerlänge gilt als Marker für das biologische Alter.

Biochemie der Omega-3-Fettsäuren

Die Omega-3-Fettsäuren haben ihre erste Doppelbindung am dritten Kohlenstoffatom vom Omega- (bzw. Alkyl-) Ende her gezählt (Abb. 2). Der menschliche Körper kann diese Doppelbindung an der Omega-3-Position (gilt analog auch für die Omega-6-Position) nicht selber einbauen. Deshalb sind die Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren essenziell und müssen mit der Nahrung aufgenommen werden. Die wichtigsten Vertreter der Omega-3-Reihe sind die Alpha-Linolensäure, die Eicosapentaensäure und die Docosahexaensäure, wobei Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure je nach Spezies, Geschlecht und hormonellem Einfluss in geringem bzw. variabel beträchtlichem Mass (0,05–8%) auch endogen aus Alphinolensäure [10] synthetisiert werden können. Östrogene scheinen die Konversionsfähigkeit zu fördern (Frauen, Schwangerschaft, Laktation). Dies erklärt auch das genügende Vorhandensein von «Long chain»-Omega-3-Fettsäuren bei Menschen, die keinen Fisch essen können oder wollen.

Wichtig ist nicht nur die absolute Menge der eingenommenen Omega-3-Fettsäuren, sondern auch das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren. Zunehmende Konsumation von vegetabilen Ölen mit einem ho-

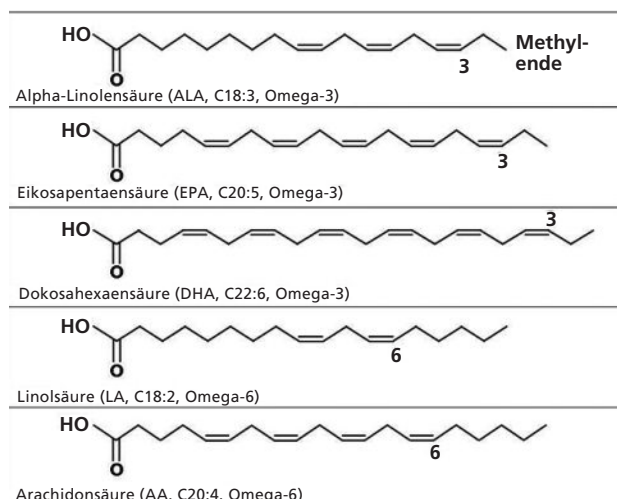


Abbildung 2
Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren.

hen Omega-6-Anteil (z.B. Sonnenblumenöl, Distelöl) sowie Fleisch von Tieren, die eine Omega-6-reiche Nahrung erhielten, haben dieses Verhältnis massiv zugunsten der vermehrt verfügbaren Omega-6-Fettsäuren verändert. So schätzt man, dass es zu den Zeiten der «Jäger und Sammler» im Bereich von 1:1 bis 5:1 lag, aktuell jedoch in den Industriestaaten bei ca. 15–20:1 liegt. Ein anzustrebendes Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren liegt bei ca. 2,3:1 [11]. Die Omega-6-Fettsäuren sind per se nicht als schädlich zu betrachten. So wies denn auch die AHA 2009 darauf hin, dass eine Aufnahme von mindestens 5–10% der Energie in Form von mehrfach ungesättigten Omega-6-Fettsäuren das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis im Tiermodell zu senken mochte (dies im Vergleich zu noch tieferen Einnahmen) [12]. Allerdings sind sie in der westlichen Nahrung eher im Übermass vorhanden und bei der Aufnahme sogar in Konkurrenz zum eher spärlichen Omega-3-Anteil. Eine gewichtige Limitation der klassischen langkettigen Omega-3-Quellen stellen die eingeschränkten Fischressourcen der Weltmeere sowie deren Verschmutzung z.B. mit Quecksilber, polychlorierten Biphenylen, Dioxinen und anderen Umweltgiften dar. Der Quecksilbergehalt beispielsweise vermindert den kardioprotektiven Effekt des Fischverzehr [13] u.a. durch Hemmung antioxidativer Mechanismen. Deshalb werden alternative und kostengünstige Omega-3-Quellen wie die Alphinolensäure zusätzlich und zunehmend interessant.

Wirkungsmechanismen

Die Omega-3-Fettsäuren haben antiarrhythmische, antiinflammatorische, antihypertensive, lipidsenkende und antithrombotische Wirkungen [14]. Die Mehrheit der Daten stammen von Untersuchungen mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren (LC-Omega-3-Fettsäuren) marinen Ursprungs. Daten mit pflanzlichen Omega-3-Fettsäuren, also mit Alphinolensäure, bzw. nutri-

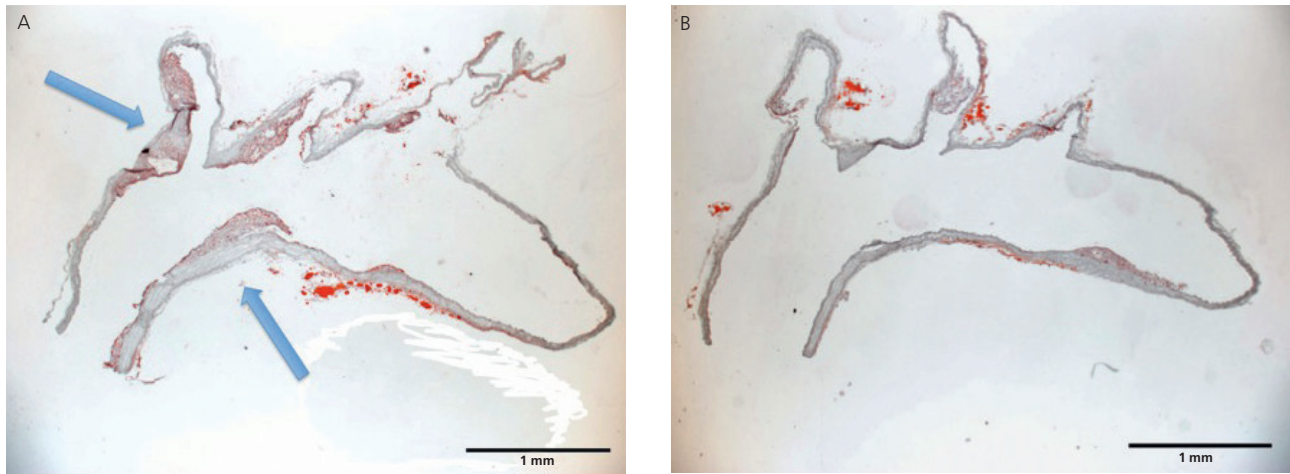


Abbildung 3

Mausmodell. A) Aortenbogen nach tief dosiertem Alphanolensäure-Zusatz (Pfeile vermehrte Arteriosklerose). B) Aortenbogen nach hoch dosiertem Alphanolensäure-Zusatz. (Aus: Winnik S, Lohmann C, Richter EK, et al. Dietary [alpha]-linolenic acid diminishes experimental atherosclerosis and restricts T cell-driven inflammation. *Eur Heart J*. 2011 Feb. 9. [Epub ahead of print]; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

Tabelle 1

Dosisabhängige Wirkungsweisen der Omega-3-Fettsäuren [31, 62–66].

	Reduktion der Triglyzeride um 20–50%	Verminderung des oxidativen Stress	Reduktion der Plättchenaggregation mit Kollagen	Verstärkung der NO-induzierten Gefäß-Relaxation
LC-Omega3-FA tägliche Dosis in g	4 g	4 g	6 g	4 g

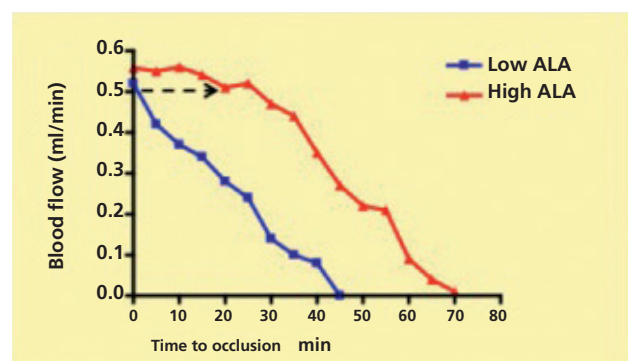
tive Interventionsstudien sind speziell gekennzeichnet/erwähnt. Die Omega-3-Effekte sind dosisabhängig (Tab. 1).

LC-Omega-3-Fettsäuren vermindern die Plättchenaggregation [15], was bei sehr hohem Konsum (Eskimos!) in einer Verlängerung der Blutungszeit resultieren kann [16]. Fischöl beschleunigt die Fibrinolyse. Omega-3-Fettsäuren hemmen die Synthese der Very-low-density-Lipoproteine (VLDL) in der Leber [17] und beeinflussen die Natrium-Ionen-Kanäle am Herzen, was die beschriebenen frequenzreduzierenden und antiarrhythmischen Effekte zur Folge hat. LC-Omega-3-Fettsäuren hemmen die entzündliche Signaltransduktion und Mediatoren wie den sogenannten «nuclear factor kappa B» [14]. Die verschiedenen Effekte der Omega-3-Fettsäuren sind dosisabhängig (Tab. 1).

Wir konnten zeigen, dass die Atherosklerose im Mausmodell durch Zufütterung mit Alphanolensäure gehemmt wird, indem die T-Zellen (CD3) und Makrophagen (CD68) in den Plaques zu 50–85% reduziert werden; ausserdem wird die Expression des prokoagulanten Gewebefaktors via Stimulation durch TNF-alpha sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1) für Plättchen und Leukozyten reduziert. Die Plättchenaggregation mit Kollagen und Thrombin wird reduziert. Insgesamt hat dies eine verminderte Thrombusformation [18, 19] auf der rupturierten Plaque und eine verminderte Atherosklerose zur Folge (Abb. 3 und 4). Wei-

Abbildung 4

Kinetik des Karotis-Thrombosierungs-Modells. Bei unterschiedlich gefütterten Mäusen (high Alphanolensäure vs. Low-Alphanolensäure) wurde in der Karotisarterie eine photochemische Läsion (mittels Laser) gesetzt. Bei High-Alphanolensäure Mäusen dauerte es deutlich länger, bis das Gefäß verschlossen war. (Aus: Holy EW, Forestier M, Richter EK, et al. Dietary [alpha]-linolenic acid inhibits arterial thrombus formation, tissue factor expression, and platelet activation. 2011 May 12. [Epub ahead of print]; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)



ter wird bei der Prostaglandinsynthese die Thromboxan-3-Serie gegenüber dem plättchenaktivierenden, pressorischen und pro-inflammatorischen Thromboxan-B2- (Omega-6-) Weg vermehrt gewichtet und bewirkt damit ebenfalls einen wesentlichen antithrombotischen und antiinflammatorischen Netto-Effekt [18, 20]. Eine ähnliche Beobachtung machten Sala-Vila et al. [21] (bei

Spaniern mit primärer Dyslipidämie), welche in ihrer Studie einen inversen Zusammenhang zwischen Serum-Alphalinolensäure-Gehalt und der Plaques-Grösse in den Karotiden sowie femoralen Arterien fanden. Dabei war dieser Effekt unabhängig vom LC-Omega-3-Fettsäuren-Gehalt zu beobachten.

2010 konnten Da Young et al. zeigen, dass der G-Protein-gekoppelte Rezeptor 120 (GPR120) als Omega-3-Fettsäurenrezeptor fungiert. Die Stimulation von GPR120 bewirkt eine antiinflammatorische Antwort in Monozyten und Makrophagen [14]. Die verminderte Entzündung hat zur Folge, dass die systemische Insulinsensitivität im Mausmodell durch Omega-3-Zufütterung gesteigert werden kann [22].

Klinische Effekte der Omega-3-Fettsäuren

Es handelt sich um ein multimodales Wirkprinzip mit antiatherosklerotischen, antiinflammatorischen, antiarrhythmischen und plättchenhemmenden Effekten. Im folgenden wird die aktuelle Datenlage zusammengefasst.

a) Die Effekte der recht gut dokumentierten *langkettigen, aus fettigem Fisch stammenden Omega-3-Fettsäuren (Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure)* müssen von jenen der weniger klar etablierten und noch weniger untersuchten Pflanzen-derivierten, mittelkettigen Alphalinolensäure (C18, Omega-3) differenziert werden.

Die sekundärpräventive DART-Studie [23] zeigte als eine der ersten einen positiven Zusammenhang zwischen langkettigen Omega-3-Fettsäuren (LC-Omega-3-Fettsäuren) und einer Senkung der Gesamt-Mortalität. Eine Vielzahl von epidemiologischen Assoziationsstudien ergab eine umgekehrte Korrelation zwischen diätetischer Einnahme von LC-Omega-3-Fettsäuren und kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere dem plötzlichen Herztod [24–28] und der Inzidenz des Vorhofflimmerns [29]. LC-Omega-3-Fettsäuren haben antiarrhythmische, lipidsenkende, antihypertensive [30] und wahrscheinlich antithrombotische Eigenschaften [14, 17, 31].

Die Einnahme von 4 g LC-Omega-3-Fettsäuren pro Tag vermag die Serum-Triglyzeridkonzentration um 25–30% zu senken [17, 32].

b) *Neuere epidemiologische (Assoziations-) Studien mit Alphalinolensäure* zeigten eine Reduktion des plötzlichen Herztodes [24, 33], des Myokardinfarkts [34] und der Plaque-Kalzifikationen [35]. Ein gesteigerter Konsum von Alphalinolensäure verlangsamt die Herzfrequenz [36] und unterdrückt Arrhythmien [37]. Diese Resultate sind in Übereinstimmung mit den Daten aus der Nurses Health Study [24, 33], welche eine umgekehrte dosisabhängige Korrelation zwischen der Menge der Alphalinolensäure-Zufuhr und dem Risiko fataler kardialer Ereignisse aufzeigen. Eine tägliche Einnahme von 1,36 g Alphalinolensäure in der Nahrung (Basis-Frage-

bogen) reduzierte das relative Risiko für einen Herztod auf 0,55, verglichen mit einer Einnahme von 0,71 g Alphalinolensäure [24].

c) *Interventions-Studien* sind deshalb von besonderem Interesse: Bei Patienten, welche während zwei Jahren täglich sekundärpräventiv 1,5 g Fischöl zu sich genommen hatten [38], fand sich ein verlangsamtes Fortschreiten der Plaques und z.T. sogar eine Rückbildung. Die italienische GISSI-Studie resultierte in einer 15%-Reduktion der Gesamtmortalität und einer 20%-Reduktion der kardiovaskulären Mortalität nach ca. 3,5-jähriger sekundärpräventiver Substitution mit 1,5 g Fischöl täglich [39]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz reduzierte die Intervention mit Fischöl klinisch relevant und statistisch signifikant die Mortalität [40].

Als wichtige, Alphalinolensäure-basierte, nutritive Interventionsstudien gelten die «Lyon Diet Heart Study» und die eher umstrittene «Indo-Mediterranean Diet Heart Study», beides sekundäre Präventionsstudien für die koronare Herzkrankheit durch Ernährungs-Interventionen mit einer Alphalinolensäure-reichen (mediterranen) Diät. Diese zeigten eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen. Dieser Effekt wurde mehrheitlich dem kardioprotektiven Effekt von vermehrter Alphalinolensäure-Einnahme zugeschrieben [24, 41, 42]. Möglicherweise haben auch weitere mediterrane Nahrungsbestandteile einen zusätzlichen günstigen Effekt.

Im kürzlich publizierten, holländischen «Alpha-Omega Trial» [43] reduzierten 400 mg Docosahexaensäure/Eicosapentaensäure oder 1,9 g Alphalinolensäure als Sekundärprävention über 40 Monate in Margarine die Frequenz kardiovaskulärer Ereignisse (Tod und Herzinfarkt) nicht. Es scheint, dass bei sehr gut eingestellten stabilen Low-risk-Patienten mit KHK der Effekt einer relativ tiefen Dosierung in Margarine weniger ausgeprägt zur Geltung kommt. Eine Borderline-Wirksamkeit fand sich interessanterweise bei Frauen und bei Diabetikern [43]. Möglicherweise ist der ethnische Ursprung der studierten Bevölkerung für ein unterschiedliches Ansprechen mitverantwortlich [44]. Die Stärken des «Alpha-Omega Trial» liegen sicherlich in der randomisierten und doppelt verblindeten Studienanlage sowie den vergleichbaren Gruppen und den klar definierten Endpunkten. Da relativ geringe Mengen an Omega-3-Fettsäuren verabreicht wurden, bleibt in weiteren Studien zu klären, ob eine höhere Dosierung bei gut eingestellten Risikopatienten einen möglichen Benefit bringen würde.

Eine weitere sekundärpräventive kürzlich erschienene Interventionsstudie ist die OMEGA-Studie [45], welche als plazebokontrollierte, doppelt verblindete Studie den Effekt von Omega-3-Fettsäuren-Supplementierung auf den Outcome von Patienten mit Status nach Myokardinfarkt zum Ziel hatte. Dabei war eine wichtige Grundvoraussetzung, dass die Patienten bereits eine ausgebaute konventionelle Therapie erhielten. Auch in

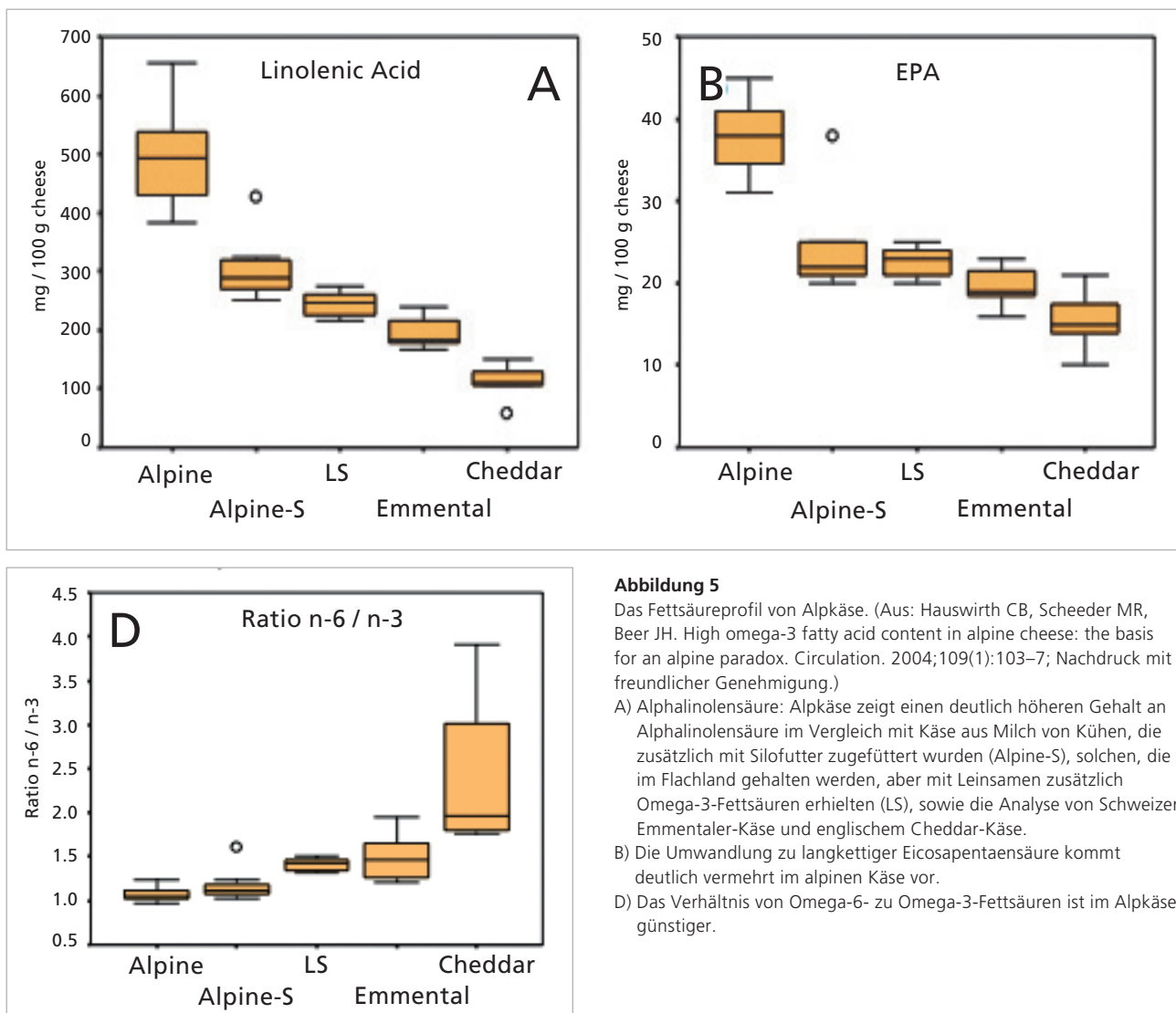
dieser Studie konnte bei einer Zufuhr von langkettigen Omega-3-Fettsäuren während einem Jahr keine zusätzliche Abnahme bezüglich plötzlichem Herztod gesehen werden. Ob dies auf eine zu tiefe Dosierung oder eine zu kurze Einnahmedauer zurückzuführen ist oder allenfalls eine Supplementierung bei ausgebauter pharmakologischer Therapie keinen klinisch signifikanten Zusatznutzen mehr bringt, wird mit entsprechend designten Studien analysiert.

Vorteile des Alpkäse-Fett-Profiles

Der durchschnittliche Käsekonsum der schweizerischen Bevölkerung beläuft sich auf 55 g pro Tag [46]. Dies würde einer Alphalinolensäure-Menge von 272 mg entsprechen, sofern Alpkäse verzehrt würde, jedoch nur 62 mg, falls dieselbe Menge englischer Cheddar-Käse bevorzugt würde (vgl. Abb. 5: Fettsäureprofil des alpinen Käse).

Natürlich sollte aufgrund dieser Messungen nicht ein vermehrter Käse-Konsum empfohlen werden. Es be-

deutet jedoch, dass alleine durch einen Käsesortenwechsel *bei gleichbleibendem Konsum* der täglichen Diät zusätzliche 210 mg Alphalinolensäure beigefügt werden könnten. Gemessen an der Datenlage bzw. quasi am erwähnten «Normogramm» der Nurses Health Study [33] bedeutet dies, dass 210 mg Alphalinolensäure das relative Risiko für einen fatalen Myokardinfarkt potentiell um 15–20% zu senken vermöchte. In alpinen Käseproben ist das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren besser. Dies ist auch deshalb relevant, weil die Alphalinolensäure (Omega-3) Aufnahme durch die Konzentration der Linolensäure (Omega-6) in der Nahrung beeinflusst wird: Ein hohes Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren vermindert die Aufnahme von Alphalinolensäure. Überdies konkurrenzieren sich Alphalinolensäure und Linolensäure für die Kettenelongation, einerseits zu Eicosapentaensäure (für Omega-3-Fettsäuren), andererseits zu Arachidonsäure (Omega-6-Fettsäuren), bedingt durch ihre Abhängigkeit von denselben enzymatischen Abläufen [47].



Linolensäure (Omega-6) als Hauptsubstrat für die Kettenelongation führt zu einer vermehrten Produktion von Arachidonsäure und damit zur Synthese proinflammatorischer Eikosanoide wie zum Beispiel des zur Vasokonstriktion und zur Thrombozytenaktivierenden führenden Metaboliten Thromboxan.

In der Plasmamembran beträgt das Verhältnis Alphalinolensäure zu Linolensäure etwa 1:100. Da die Enzyme, welche die Fettsäureelongation (z.B. zu Eicosapentaensäure) bewirken, eine höhere Affinität zu Alphalinolensäure haben, führt bereits eine geringe Erhöhung der Alphalinolensäure-Zufuhr mit der Nahrung zu einer relevanten Inkorporation von Omega-3-Fettsäuren. Die klinische Relevanz dieser Tatsache widerspiegelt sich in den Untersuchungen von Baylin et al. [48], die nachweisen konnten, dass der Gehalt von Alphalinolensäure im Fettgewebe und die nicht-fatalen-Herzinfarkte invers korrelierten (siehe Kapitel «Klinische Relevanz»).

Das günstige Fettsäuremuster bzw. das «alpine Paradox» im Alpkäse wird folgendermassen erklärt:

- Durch Biohydrierung von Alphalinolensäure im Pansenmagen der Kuh durch das Bakterium *Butyrivibrio fibrisolvens* entsteht konjugierte Linolensäure (CLA). CLA zeigt in vitro und im Tierversuch antiatherogene, antidiabetische und antikarzinogene Effekte [49]. Somit trägt möglicherweise der erhöhte CLA-Gehalt zum günstigen Fettsäureprofil des Alpkäses bei (Abb. 6).
- Ein vermehrter Alphalinolensäure-Gehalt in der Alpenflora führt zu einem erhöhten Alphalinolensäure-Gehalt in der Alpenmilch [50, 51].
- Der Verzicht auf Kraftfutter und die Verfütterung von Gras als ausschliessliche Futterbasis führt zu

einer signifikanten Zunahme des Gesamtgehaltes an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA, polyunsaturated fatty acids) in der Milch.

- Bei einer alleinigen Grasfütterung sinkt der Omega-6-Fettsäuregehalt der Milch, wodurch wiederum der Ratio von Omega-6 zu Omega-3 sinkt [52].
- Die Alp-Sömmerung per se bewirkt aber unabhängig vom Omega-3-Fettsäuregehalt bzw. Alphalinolensäure-Gehalt des Futters einen zusätzlichen Anstieg der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, der Gesamt-Omega-3-Fettsäuren und der Alphalinolensäure in der Alpenmilch. Ursache ist eine vermehrte endogene Mobilisation von Omega-3-Fettsäuren aufgrund des Energiedefizites von alpweidenden Kühen.
- Ein verändertes mikrobielles Pansenklima mit entsprechend anderer Stoffwechsellage [53].

Empfehlungen für die Ernährung und die Praxis

Laut den Empfehlungen der American Heart Association (AHA) profitieren Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Erkrankung vom Verzehr von sowohl pflanzlichen wie auch maritimen Omega-3-Fettsäuren. Laut AHA wird eine Supplementation mit Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure von 1 g pro Tag, entweder in Form von fettigem Fisch oder als Nahrungsergänzung (z.B. gereinigte Omega-3-Präparate), empfohlen [54]. Für die Alphalinolensäure wurden in den Richtlinien von 2002 Dosen von 1,5–3 g pro Tag angegeben [55], in den neuesten Richtlinien von 2006 gibt es dazu aber keine quantitativen Angaben mehr.

Obige Empfehlungen können, mit zweimal pro Woche Fettigem Fisch, insbesondere fettigem Fisch, erreicht werden.

Diese Empfehlungen decken sich mit den neuesten schweizerischen Richtlinien, wobei hier eine Unterscheidung gemacht wird zwischen sekundärpräventiven Massnahmen bei Patienten nach Herzinfarkt, welche 1 g pro Tag erhalten sollen, und den primärpräventiven Empfehlungen, wo 500 mg pro Tag genügen sollten [56]. Zudem sollten ergänzend vegetabile Öle, zum Beispiel Rapsöl sowie Nahrungsmittel (Walnüsse, Leinsamen) mit hohen Alphalinolensäure-Anteilen in den Speiseplan integriert werden (Tab. 2: ALA-Gehalt diverser Nahrungsmittel). In den Schweizer Ernährungsempfehlungen wird für Männer eine Einnahme von 1,6 g Al-

Abbildung 6

Umwandlung von Alphalinolensäure zu CLA und weitere Kettenverlängerung zu Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure. (Aus: Hauswirth CB, Scheeder MR, Beer JH. High omega-3 fatty acid content in alpine cheese: the basis for an alpine paradox. *Circulation*. 2004;109(1):103–7; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

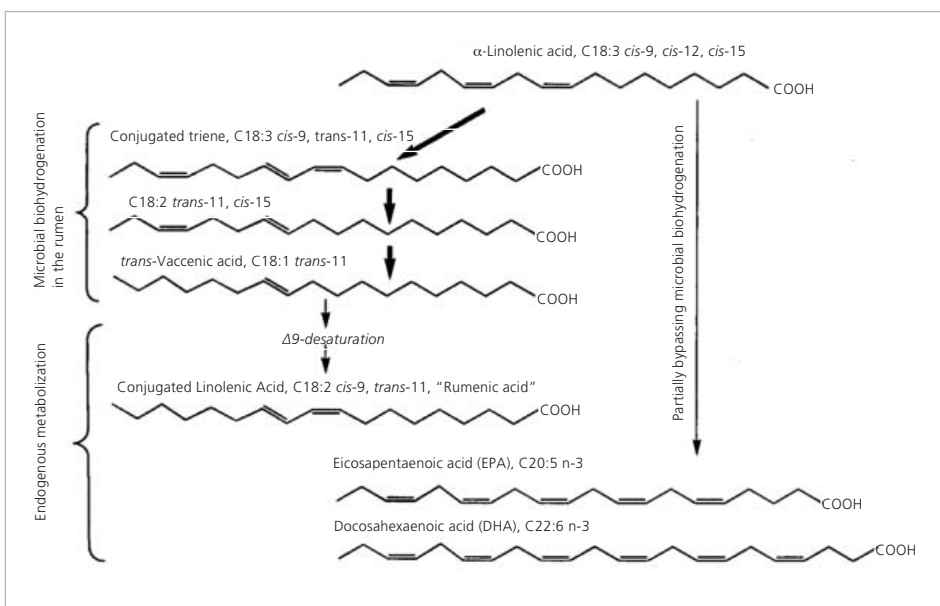


Tabelle 2

Alphalinolensäure-Gehalt in diversen Nahrungsmitteln pro 100 g [61].

pro 100 g	ALA (g)
Walnuss	9,1
Haselnuss	0,1
Leinsamen	23,4
Erdnuss	0
Butternuss	8,7
Mandeln	0,4
Pekannuss	0,7
Pinienkerne	0,8
Macadamia	0
Makrele	0,5
Lachs	0,2
Rind	0,2
Schwein	0

phalinolensäure und für Frauen von 1,1 g Alphalinolensäure empfohlen [56]. Mit pflanzlichen Ölen, Baumnüssen usw. wird die empfohlene Menge an Alphalinolensäure einfach erreicht. Zur Veranschaulichung: 1 Esslöffel (= 10 g) Rapsöl enthält gleich viel Alphalinolensäure wie knapp 2 Liter Alp-milch oder etwas mehr als 200 g Alpkäse [57]. Alphalinolensäure-haltige Nahrungsmittel könnten auch das Problem der oft mit Quecksilber und anderweitig verunreinigten [13] und begrenzt verfügbaren, maritimen «Long chain»-Omega-3-Fettsäuren mindern.

Schlussfolgerungen

Es gibt gute klinisch-epidemiologische Daten und sehr gute pathophysiologische Erklärungen für einen protektiven kardiovaskulären Effekt sowohl von langkettigen Omega-3-Fettsäuren (Docosahexaensäure, Eicosa-pentaensäure) und auch von Alphalinolensäure, insbesondere bezüglich der Reduktion der rhythmogenen Komplikationen bei Alphalinolensäure [24, 36, 55]. Zwei neuere, sekundärpräventive Studien mit relativ gering dosierter Langketten-Omega-3-Supplementa-tion konnten bei gut eingestellten, stabilen kardiovas-kulären «low risk»-Patienten keinen signifikanten Be-nefit zeigen [43, 45, 58, 59].

Zum aktuellen Zeitpunkt kann als Primärpräven-tion empfohlen werden, auf die (ungefährliche und wahr-scheinlich günstige) Omega-3-reiche Kost zu achten. In Anbetracht der teilweise kontroversen, neueren sekun-därpräventiven klinischen Daten [43, 45, 58, 59] sollte zum aktuellen Zeitpunkt das evidenzbasierte Risikoma-nagement (Statine, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, Aspirin sowie Betablocker usw.) sowie eine ausgewo-gene, mediterrane Ernährung kombiniert mit Bewegung Priorität haben. Weitere adäquat gepowerte Studien mit höherer Omega-3-Fettsäuren-Dosierung, anderen Pa-tientenkollektiven (höheres Risiko, Diabetes) müssen für klarere Empfehlungen abgewartet werden. Da jedoch

die Omega-3-Supplementierung als nebenwirkunsar-mes Adjuvans mit gut belegten Mechanismen betrachtet werden kann und weiterhin dosisabhängig günstige Wirkungen erwartet werden, kann zum aktuellen Zeit-punkt sicherlich eine Omega-3-reiche Kost empfohlen werden. Bedenkenlos, billig und nebenwirkungsfrei sind die pflanzlichen Omega-3-Fettsäuren wie Rapsöl für den Kaltgebrauch, Nüsse und – falls Käse – dann Alpkäse zu nennen. Fisch ist weiterhin empfehlenswert; jedoch wird die Sorge um die Ökologie, die Ressourcen, die Kosten und die Toxizität den Druck auf die Entwicklung von Al-ternativen erhöhen. Auch hoch-gereinigte Nahrungs-zusätze als Langketten-Omega-3-haltige Kapseln haben ihre Berechtigung, sofern sie den Anforderungen an die Reinheit, die zu verhindernde Oxydation und Kontami-nation genügen [60].

Note added in proof: Eine sehr interessante Über-sichtsarbeit zu diesem Thema erschien kürzlich im NEJM [67].

Literatur

- 1 Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009;120(6):495–501.
- 2 Hauswirth CB, Scheeder MR, Beer JH. High omega-3 fatty acid content in alpine cheese: the basis for an alpine paradox. *Circulation*. 2004;109(1):103–7.
- 3 Wyder M. Kräuter, Kröpfe, Höhenkuren – die Alpen in der Medizin: NZZ; 2003.
- 4 Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr*. 2005;94(4):483–92.
- 5 Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol*. 2005;81(6):1287–90.
- 6 Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol*. 1981;10(4):337–41.
- 7 Ackermann-Lieblich U. Schweizer Studie Luftverschmutzung und Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen. *Atemwegs Lungenerkrank*. 1993;5:190–4.
- 8 Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2338–47.
- 9 Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2010;303(3):250–7.
- 10 Brenna JT, Salem N, Jr., Sinclair AJ, Cunnane SC. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;80(2-3):85–91.
- 11 Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):179S–188S.
- 12 Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;119(6):902–7.
- 13 Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1747–54.
- 14 Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*. 2010;21(9):781–92.
- 15 Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in

- men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(2):279–86.
- 16 Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1687S–1698S.
 - 17 Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1645S–1654S.
 - 18 Winnik S, Lohmann C, Richter EK, et al. Dietary {alpha}-linolenic acid diminishes experimental atherogenesis and restricts T cell-driven inflammation. *Eur Heart J.* 2011 Feb 9. [Epub ahead of print]
 - 19 Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest.* 2000;105(6):699–701.
 - 20 Holy EW, Forestier M, Richter EK, et al. Dietary {alpha}-linolenic acid inhibits arterial thrombus formation, tissue factor expression, and platelet activation. 2011 May 12. [Epub ahead of print].
 - 21 Sala-Vila A, Cofan M, Nunez I, Gilabert R, Junyent M, Ros E. Carotid and femoral plaque burden is inversely associated with the alpha-linolenic acid proportion of serum phospholipids in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2010.
 - 22 Oh da Y, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010;142(5):687–98.
 - 23 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989;2(8666):757–61.
 - 24 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):890–7.
 - 25 Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 2002;287(14):1815–21.
 - 26 Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1113–8.
 - 27 Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998;279(1):23–8.
 - 28 Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med.* 1995;332(15):977–82.
 - 29 Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, Tuomainen TP. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation.* 2009;120(23):2315–21.
 - 30 Knapp HR, FitzGerald GA. The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1989;320(16):1037–43.
 - 31 Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):391–409.
 - 32 Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk.* 1997;4(5-6):385–91.
 - 33 Albert CM, Oh K, Whang W, et al. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation.* 2005;112(21):3232–8.
 - 34 Campos H, Baylin A, Willett WC. Alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118(4):339–45.
 - 35 Djousse L, Arnett DK, Carr JJ, et al. Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation.* 2005;111(22):2921–6.
 - 36 Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(21):9886–90.
 - 37 McLennan PL, Dallimore JA. Dietary canola oil modifies myocardial fatty acids and inhibits cardiac arrhythmias in rats. *J Nutr.* 1995;125(4):1003–9.
 - 38 von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(7):554–62.
 - 39 Marchioli R. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet.* 1999;354:447–55.
 - 40 Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1223–30.
 - 41 de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99(6):779–85.
 - 42 Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2002;360(9344):1455–61.
 - 43 Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2010.
 - 44 Patel JV, Tracey I, Hughes EA, Lip GY. Omega-3 polyunsaturated acids and cardiovascular disease: notable ethnic differences or unfulfilled promise? *J Thromb Haemost.* 2010.
 - 45 Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation.* 2010.
 - 46 Analysis SifM. The average consumption of 55 g cheese/ day by Western population. GfK, Switzerland. 2002.
 - 47 Gibson RA, Neumann MA, James MJ, Hawkes JS, Hall C, Cleland LG. Effect of n-3 and n-6 dietary fats on the lipoxygenase products from stimulated rat neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992;46(2):87–91.
 - 48 Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H. Adipose tissue alpha-linolenic acid and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Circulation.* 2003;107(12):1586–91.
 - 49 MacDonald HB. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(2 Suppl):111S–118S.
 - 50 Collomb M, Butikofer U, Sieber R, Bosset O, Jeangros B. Conjugated linoleic acid and trans fatty acid composition of cows' milk fat produced in lowlands and highlands. *J Dairy Res.* 2001;68(3):519–23.
 - 51 Collomb M. Correlation between fatty acids in cow's milk fat produced in the lowlands, mountains and highlands of Switzerland and botanical composition of the fodder. *Int. Dairy j.,* 2002;12:661–6.
 - 52 Leiber F. milk fatty acid profile of cows under the influence of alpine hypoxia and high mountainous forage quality. *Journal of Animal and Feed Sciences.* 2004;13:693–6.
 - 53 Leiber F. Dietetically relevant polyunsaturated fatty acids in the milk of cows grazing pastures at different altitudes. *Grassland Science in Europe.* 2004;9.
 - 54 Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;114(1):82–96.
 - 55 Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(21):2747–57.
 - 56 Gesundheit Bf. Fett in unserer Ernährung – Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit. 2006. Published Last Modified Date | Accessed Dated Accessed |.
 - 57 Agroscope. Omega-3-Fettsäuren genau betrachtet. *Alimenta.* 2008:32–3.
 - 58 Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(21):2363–72.
 - 59 Eckel RH. The Fish Oil Story Remains Fishy. *Circulation.* 2010;122:2110.
 - 60 Rupp H. Omacor (prescription omega-3-acid ethyl esters 90): From severe rhythm disorders to hypertriglyceridemia. *Adv Ther.* 2009;26(7):675–90.
 - 61 de Lorgeril M, Salen P. Alpha-linolenic acid and coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(3):162–9.
 - 62 von Schacky C, Weber PC. Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans. *J Clin Invest.* 1985;76(6):2446–50.
 - 63 Stirban A, Nandrea S, Gotting C, et al. Effects of n-3 fatty acids on macro- and microvascular function in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* Mar;91(3):808–13.
 - 64 Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation.* 2000;102(11):1264–9.
 - 65 Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(7):772–81.
 - 66 Larson MK, Ashmore JH, Harris KA, et al. Effects of omega-3 acid ethyl esters and aspirin, alone and in combination, on platelet function in healthy subjects. *Thromb Haemost.* 2008;100(4):634–41.
 - 67 De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011;364:2439–50.