

Clemens von Schacky*

Der HS-Omega 3 Index®: klinische Wertigkeit standardisierter Fettsäureanalytik

HS-Omega-3 Index: clinical value of standardized fatty acid analysis

Zusammenfassung: Fettsäuren werden in verschiedenen Kompartimenten gemessen, mit den unterschiedlichsten Ergebnissen. Aufgrund der unterschiedlichen Messverfahren differieren Messergebnisse stark, auch wenn im gleichen Kompartiment gemessen wurde. Deshalb konnten die Ergebnisse wissenschaftlicher Fettsäuremessungen für die klinische Routine nicht verwendet werden, und die Fettsäureanalytik bekam keinen Platz in der klinischen Routine. Der HS-Omega-3 Index ist der Prozentsatz von Eicosapentaensäure (EPA) plus Docosahexaensäure (DHA) in Erythrozyten, gemessen mit einer strikt standardisierten und qualitätsgesicherten analytischen Methode, die weitere 24 Fettsäuren erfasst. Bisher beruhen 143 Publikationen und weitere >50 laufende Forschungsprojekte auf dem HS-Omega-3 Index. Ein niedriger HS-Omega-3 Index ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor und assoziiert mit suboptimaler Hirnfunktion, was sich mit neurologischen und psychiatrischen Methoden fassen lässt. In Interventionsstudien auf Basis des HS-Omega-3 Index wurden konsistent zahlreiche Aspekte der genannten Gesundheitsprobleme gebessert, während Interventionsstudien im konventionellen Studiendesign weniger konsistente Ergebnisse zeigten. Der HS-Omega-3 Index zeigt die Relevanz der Fettsäureanalytik für die klinische Routine. In Europa noch nicht, aber in den USA ist der HS-Omega-3 Index Bestandteil der klinischen Routine.

Schlüsselwörter: Depression; Docosahexaensäure; Eicosapentaensäure; Fettsäureanalytik; Hirnfunktion; Hirnstruktur; kardiovaskuläre Erkrankungen.

Abstract: Fatty acids are measured in various compartments, with highly variable results. Because analytical methods differ, results differ substantially, even when identical compartments are measured. Therefore, scientific results of fatty acid analyses could not be applied to clinical routine; and fatty acid analysis has no place in clinical routine. The HS-Omega-3 Index is the percentage of eicosapentaenoic acid (EPA) plus docosahexaenoic acid (DHA) in erythrocytes, as measured with a strictly standardized method, assessing another 24 fatty acids, and subjected to rigorous quality assurance. So far, 143 publications and >50 ongoing research projects are based on the HS-Omega-3 Index. A low HS-Omega-3 Index is a cardiovascular risk factor, and associated with suboptimal brain structure and function, as assessed with neurological and psychiatric methods. In intervention studies based on the HS-Omega-3 Index, many aspects of the health issues mentioned were improved in a consistent manner, whereas intervention studies with a conventional study design showed less consistent results. The HS-Omega-3 Index demonstrates the relevance of fatty acid analysis in clinical routine. In the USA, but not yet in Europe, the HS-Omega-3 Index has appeared in clinical routine.

Keywords: brain function; brain structure; cardiovascular disease; depression; docosahexaenoic acid; eicosapentaenoic acid; fatty acid analysis.

DOI 10.1515/labmed-2014-0007

Eingang 24.3.2014; Akzeptanz 8.7.2014

***Korrespondenz:** Clemens von Schacky, Omegamatrix, Am Klopferspitz, 19 82152 Martinsried, Tel.: +49 89 5506 3007, Fax: +49 89 5506 3008, E-Mail: c.vonschacky@omegamatrix.eu; and Omegamatrix, Martinsried, Deutschland; Präventive Kardiologie, Medizinische Klinik I, Ludwig Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Einleitung

Vollblut, Plasma, Serum, Plasma-Phospholipide, Plasma-Triglyceride, Plasma-Cholesterolester, Erythrozyten,

Thrombozyten, Leukozyten, Proben aus den verschiedensten Geweben und viele andere Kompartimente mehr enthalten Fettsäuren und werden auch analysiert. Verteilungsmuster und Kinetiken der Fettsäuren unterscheiden sich quantitativ und qualitativ stark zwischen diesen Kompartimenten [1–6]. Vielfach ist unklar, welches Kompartiment für welche Fragestellung analysiert werden sollte. Außerdem ist, selbst wenn das gleiche Kompartiment analysiert wird, die eingesetzte analytische Methode von Labor zu Labor verschieden. Bei der Analyse von Fettsäuren geht die Methode besonders stark in das Ergebnis ein: Wir haben eine Probe zu 5 verschiedenen Labors geschickt, die die Messung eines Omega-3 Index in Erythrozyten anbieten. Die Ergebnisse differierten um den Faktor 3,5 [6]. Maßnahmen der Qualitätssicherung, wie sie in der Klinischen Chemie selbstverständlich sind, werden in der Fettsäureanalytik selten eingesetzt; Ringversuche finden wegen der unterschiedlichen analytischen Methodiken nicht statt. Diese Situation hat in Europa bisher verhindert, dass die Fettsäureanalytik Eingang in die klinische Routine gefunden hat – im Gegensatz zu den USA. Dort wurden bereits Millionen Blutproben mit der standardisierten Methodik des HS-Omega-3 Index analysiert. Die vorliegende Übersichtsarbeit beschreibt die standardisierte Fettsäureanalytik des HS-Omega-3 Index, diskutiert seine Datenbasis und Anwendungen in der klinischen Routinediagnostik.

Definition

Der Omega-3 Index wurde von Harris & von Schacky erfunden und definiert als der Gehalt von Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) in den Membranen der Erythrozyten (ausgedrückt als Prozentsatz der insgesamt gemessenen Fettsäuren) [5]. Integraler Bestandteil der Definition ist die analytische Methode, die im weiteren Verlauf näher beschrieben wird [5]. Da sich rasch Nachahmer fanden, die mit anderen Methoden und/oder in anderen Fettsäurekompartimenten einen „Omega-3 Index“ zu messen vorgaben, war es erforderlich, die Originalmethode in „HS-Omega-3 Index®“ umzubenennen und zu schützen. Die Verfügbarkeit einer standardisierten Fettsäureanalytik weckte das Interesse zahlreicher Forschungsgruppen auf der ganzen Welt. So entstanden auf Basis des HS-Omega-3 bislang 143 Publikationen in internationalen Journalen; ca. 50 Forschungsprojekte laufen [6]. Schon jetzt wird der HS-Omega-3 Index von der umfangreichsten wissenschaftlichen Datenbasis belegt, die je für eine Fettsäureanalytik existierte.

Methodik

Die Methode des HS-Omega-3 Index analysiert die Fettsäurezusammensetzung von Erythrozyten [5]. Erythrozyten wurden gewählt, da schon frühe Arbeiten darauf hingewiesen hatten, dass die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten nur gering biologisch variabel ist [2]. Die Fettsäuren des Erythrozyten sind fast ausschließlich in Phospholipiden gebunden, was Reinigungsschritte z.B. mit Dünnschicht- oder Säulenchromatographie unnötig macht – im Gegensatz z.B. zu Vollblut oder Plasma [6]. Für die Analytik werden 50 µL Erythrozyten aus EDTA-Blut benötigt, was in der Regel z.B. nach der Bestimmung eines Blutbildes aus venösem Blut noch vorhanden ist. Die Fettsäurezusammensetzung von Erythrozyten ist bei Umgebungstemperatur mindestens eine Woche stabil, weshalb der Versand der Proben unproblematisch ist [7, 8]. Bei –80°C ist die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten über viele Jahre stabil, während sie sich bei –20°C schon nach wenigen Tagen verändert (7, 8). Darüber hinaus war bereits bekannt, dass eine signifikante und steile Beziehung zwischen dem Anteil von Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) in Erythrozyten und dem Auftreten des plötzlichen Herztodes besteht [9, 10]. Früh war auch klar, dass der Anteil von EPA und DHA in Erythrozyten mit der EPA und DHA des Herzens korreliert [11]. Dies wurde später auch für Leber, Lunge und weitere Organe am Versuchstier bestätigt [12]. Weder eine omega-3 Fettsäure-reiche Mahlzeit, noch gravierende klinische Ereignisse wie ein Myokardinfarkt ändern den HS-Omega-3 Index [13, 14]. Zusammengefasst repräsentiert der HS-Omega-3 Index den Gehalt einer Person an EPA und DHA, ähnlich wie Hämoglobin A1c einen Langzeitparameter für den Zuckerstoffwechsel darstellt.

Für die klinische Routinediagnostik sind die meisten anderen Fettsäurekompartimenten (z.B. Vollblut, Plasma, Serum u.v.a.m) weniger geeignet, da sie eine deutlich höhere biologische Variabilität als die Erythrozyten aufweisen [7, 15]. Schon eine Fischmahlzeit am Vorabend der Blutabnahme kann große Veränderungen nach sich ziehen, z.B. in den Plasma-Phospholipiden oder im Serum [16]. Die Fettsäurezusammensetzung z.B. der Plasma-Phospholipide wird daher bei kurzen Studien zur Bioverfügbarkeit von Fettsäuren analysiert [16].

Die analytische Methode des HS-Omega-3 Index wurde bis ins kleinste Detail standardisiert. Beispielsweise stellte sich heraus, dass ein Schüttelschritt während der Probenaufbereitung sowohl von der Intensität als auch von der Dauer her genau definiert werden musste, da sonst das Analyseergebnis variierte. Dank der Standardisierung beträgt die analytische Variabilität 4 relativ %, was

in der Klinischen Chemie als akzeptabel gilt [15]. Zudem werden die üblichen qualitätssichernden Verfahren der Klinischen Chemie eingesetzt (Konstanzprüfungen, Plausibilitätsprüfungen, usw.). Ringversuche werden regelmäßig erfolgreich mit amerikanischen und asiatischen Schwesterlabors durchgeführt.

Neben EPA und DHA erfasst der HS-Omega-3 Index 24 weitere Fettsäuren (Tabelle 1). Zwar ist die diagnostische Wertigkeit all dieser Fettsäuren noch nicht geklärt, allerdings zeigte sich in einer ersten Studie ein inverser Zusammenhang zwischen der omega-6 Fettsäure Linolensäure und dem Auftreten des akuten Koronarsyndroms, während hier die Beziehung von Arachidonsäure J-förmig war (mit einem Minimum bei 14%, [17]). Aktuelle Daten aus der LURIC-Studie zeigen, dass die 16:1t, eine Transfettsäure die der Mensch aus Rindfleisch sowie Milch und Milchprodukten bezieht, eine inverse Korrelation mit der Gesamtmortalität, insbesondere mit dem plötzlichen Herztod aufweist [Kleber et al, unpubliziert]. Im Gegensatz zu früheren

Daten aus den USA, die teilweise mit der HS-Omega-3 Index Methode erhoben worden waren, waren Trans-Isomere der 18:1n-9 und der 18:2n-6 in den in niedrigen Konzentrationen, die in LURIC gefunden wurden, nicht mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert [Kleber et al, unpubliziert]. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft noch weiteren Fettsäuren und ihren Spiegeln klinische Bedeutung zugewiesen werden wird, und zwar nicht nur für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern auch für andere Erkrankungen oder Aspekte der Gesundheit, für deren Physiologie oder Pathophysiologie Fettsäuren eine Rolle spielen.

Determinanten des HS-Omega-3 Index

Omega-3 Fettsäuren können in der Fauna nicht synthetisiert werden. Daher müssen sie zugeführt werden. Hartnäckig hält sich der Glaube, dass die pflanzliche alpha-Linolensäure im Menschen zu EPA und EPA wiederum zu DHA metabolisiert werden könnte. Ca. 1/3 der Bevölkerung kann allerdings alpha-Linolensäure nicht zu EPA metabolisieren, die anderen 2/3 nur sehr schlecht [18]. Eine Umwandlung von EPA zu DHA findet im Menschen praktisch nicht statt [18]. Wie unten weiter ausgeführt, sind EPA und DHA für die Funktion des Gehirns und anderer Organe von entscheidender Bedeutung. Daher sind wir auf die Zufuhr von EPA und DHA angewiesen. Allerdings bestimmt die Zufuhr nicht allein die Höhe des HS-Omega-3 Index, sie trägt nur zu einem geringen Umfang bei [19]. Weitere Determinanten des HS-Omega-3 Index sind genetische Komponenten, Aspekte der Bioverfügbarkeit und andere [19–22]. Jeder Spiegel ergibt sich aus der Bilanz von Zufluss und Abfluss. Die quantitativen Aspekte der Verstoffwechselung von EPA und DHA sind wenig bekannt. Tabelle 2 listet einige Faktoren auf, die mit der Höhe des HS-Omega-3 Index korrelieren. Es ist daher wenig verwunderlich, dass sich ein individueller HS-Omega-3 Index nicht durch eine Erfassung der Ernährung vorhersagen lässt.

Der HS-Omega-3 Index als kardiovaskulärer Risikofaktor

Die American Heart Association (AHA) und die Preventive Service Task Force der USA (USPTFS) haben Anforderungen an neue Biomarker für kardiovaskuläres Risiko erstellt, die im Wesentlichen vier Kriterien umfassen [23, 24]:

1. standardisierte Bestimmung
2. inkrementaler Informationsgewinn

Tabelle 1 Fettsäuren, die mit dem HS-Omega-3 Index in Erythrozyten quantitativ analysiert werden.

| |
|--|
| Gesättigte Fettsäuren |
| Myristinsäure C14:0 |
| Palmitinsäure C16:0 |
| Stearinsäure C18:0 |
| Arachinsäure C20:0 |
| Behensäure C22:0 |
| Lignocerinsäure C24:0 |
| Einfach ungesättigte Fettsäuren |
| Palmitoneinsäure 16:1 ω -7 |
| Ölsäure C18:1 ω -9 |
| Gondonsäure C20:1 ω -9 |
| Nervonsäure C24:1 ω -9 |
| ω -6 Fettsäuren |
| Linolsäure C18:2 ω -6 |
| γ -Linolensäure C18:3 ω -6 |
| Dihomo- γ -linolensäure C20:3 ω -6 |
| Arachidonsäure (AA) C20:4 ω -6 |
| Eicosadiensäure C22:2 ω -6 |
| Docosatetraensäure (DTA) C22:4 ω -6 |
| Docosapentaensäure C22:5 ω -6 |
| ω -3 Fettsäuren |
| α -Linolensäure (ALA) C18:3 ω -3 |
| Eicosapentaensäure (EPA) C20:5 ω -3 |
| Docosapentaensäure (DPA) C22:5 ω -3 |
| Docosahexaensäure (DHA) C22:6 ω -3 |
| Trans-Fettsäuren |
| Palmitolensäure C16:1 ω -7t |
| Elaidinsäure C18:1 ω -9t |
| C18:2 ω -6tt |
| C18:2 ω -6ct |
| C18:2 ω -6tc |

Tabelle 2 Unvollständige Liste von Faktoren, mit und ohne Einfluss auf die Höhe des HS-Omega-3 Index, bzw. mit der Höhe des HS-Omega-3 Index korrelieren [7,8,13,14, s.a. Text und weitere Übersicht und Literaturstellen in 22].

| | |
|---------------------------------|--|
| Kein Einfluss | |
| Post-Prandial / Nüchternheit | |
| Akute Zufuhr omega-3 Fettsäuren | |
| Myokardinfarkt | |
| Plötzlicher Herztod | |
| Umgebungstemperatur bis 7 Tage | |
| Lagerung bei –80°C | |
| Einfluss | |
| Zufuhr | höher mit höherer Zufuhr, aber individuell sehr variabel |
| Verteilungsraum | niedriger bei großem Verteilungsraum |
| Katabolismus | quantitativ unerforscht |
| Lagerung bei –20°C | rascher Abbau |
| Andere | zu definieren |
| Korrelation | |
| Diabetes | niedriger bei Diabetikern |
| Gene | höher bei Frauen |
| Alkoholkonsum | höher bei Konsum |
| Sozialer Status | höher bei höherem Status |
| Hormonersatztherapie | höher bei Hormonersatztherapie |
| Omega-6 Fettsäuren | niedriger bei hohen Spiegeln |
| Andere | teilweise bekannt |

3. individuelle Reklassifizierung
4. therapeutische Konsequenz

1. Die standardisierte Bestimmungsmethode des HS-Omega-3 Index wurde oben diskutiert.
2. Ob ein neuer Biomarker einen inkrementalen Informationsgewinn bietet, wird üblicherweise in der c-statistic als Zunahme der „area under the curve“ berechnet. Ein Kollektiv wird mit Hilfe eines konventionellen Risiko-Scores für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Framingham, Euro-Score) eingeschätzt. Das Vorhersagevermögen des Scores wird mit den tatsächlichen Ereignissen abgeglichen, was die erste „area under the curve“ ergibt. Dann wird die Vorhersagekraft des neuen Biomarkers in gleicher Weise berechnet. Schließlich wird geprüft, ob das Hinzu-nehmen der Aussagekraft des neuen Biomarkers die „area under the curve“ signifikant vergrößert. Für die Fettsäureanalytik gemäß dem HS-Omega-3 Index ist dies für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen worden [25–28].
3. Ob ein neuer Biomarker auch für das einzelne Indi-viduum wertvolle Informationen bietet, überprüft man durch das Reklassifizierungsverfahren. Mit kon-ventionellen Scoring-Systemen werden Individuen in Kategorien niedrigen, mittleren und hohen kardiovas-kulären Risikos eingeteilt. Es wird überprüft, ob die zusätzliche Information durch den neuen Biomarker

- diese Einteilung verbessert, wobei die Verbesserung an einer verbesserten Vorhersage tatsächlich aufge-tretener kardiovaskulärer Ereignisse gemessen wird. Für die Fettsäureanalytik gemäß dem HS-Omega-3 Index ist dies für tödliche und nicht-tödliche Ereig-nisse nachgewiesen worden [26, 28].
4. Die Ergebnisse aktueller großer Interventionsstudien und ihrer Meta-Analysen mit omega-3 Fettsäuren zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse waren neu-tral [6]. Dies im wird weiteren Verlauf ausführlicher diskutiert. Allerdings zeigten Interventionsstudien, die auf dem HS-Omega-3 Index basierten, ein anderes Bild: in konsistenter Weise wurden Surrogatendpunkte gebessert: Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität, Blutdruck, Thrombozytenaggregation, Triglyceride, große „buoyant“ LDL-Partikel, kleine „dense“ LDL-Partikel, VLDL, inflammatorische Cytokine (z.B. Tumor Nekrose Faktor alpha, Interleukin-1 β , die Interleu-kine-6,8,10, und Monocyte chemoattractant protein-1), anti-inflammatorische Oxylipine, usw. [29–42]. Auch Intermediärparameter wurden in einer randomisier-ten, doppel-blinden Interventionsstudie gebessert: die Erhöhung von EPA und DHA in den Erythrozyten verminderte die Progression und vermehrte die Regres-sion koronarer Läsionen [43]. Eine große Interventi-onsstudie mit klinischen Endpunkten auf Basis des HS-Omega-3 Index ist noch nicht durchgeführt worden. Deshalb ist dieses vierte Kriterium nur teilweise erfüllt.

Im Vergleich zum HS-Omega-3 Index erfüllen selbst in der klinischen Routine häufig eingesetzte und von Leitlinien teils empfohlene Biomarker die genannten Kriterien schlechter: Für Lipoprotein (a) oder die Messung der Intima Media Dicke der A. Carotis werden keine standardisierten einheitlichen Messverfahren eingesetzt [44]. Während die Messung der Intima-Media Dicke weder inkrementalen Informationsgewinn bietet, noch reklassifiziert, bietet die Messung von Lipoprotein (a) einen marginalen Informationsgewinn und reklassifiziert 4,1% der Patienten mit intermediärem Risiko [44, 45]. Ob aus der Messung des Koronarkalks oder z.B. aus multiplen Gentests eine therapeutische Konsequenz zu ziehen ist, ist unklar [46]. In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Kardiologengesellschaft wird gegen den Einsatz des bisher am besten belegten neuen Biomarker für kardiovaskuläres Risiko, hs-CRP, argumentiert [46].

HS-Omega-3 Index und bisheriges Studiendesign

Aktuelle systematische Reviews und Meta-Analysen zeigen in konsistenter Weise, dass – im Gegensatz zur Zufuhr von omega-3 Fettsäuren – hohe Spiegel von EPA

und DHA mit der Abwesenheit koronarer Ereignisse korrelieren [47, 48]. Was erklärt diesen Gegensatz?

- Die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA ist bis zu 13-fach höher, wenn die Aufnahme mit einer fettreichen Mahlzeit erfolgt, im Vergleich zur Aufnahme mit einer fettarmen Mahlzeit [49]. Die Studienteilnehmer der neueren Studien wurden laut Auskunft der Autoren angehalten, ihre Kapseln zum Frühstück einzunehmen [6]. Das Frühstück ist in vielen Ländern eine fettarme Mahlzeit. Werden EPA und DHA in Emulsion gegeben, so ist die Bioverfügbarkeit bis zu 21-fach höher, im Vergleich zur Gabe ohne Emulsion – wie in den meisten Studien durchgeführt [50]. Zwischen den chemischen Formen, in denen EPA und DHA eingesetzt wurden, bestehen Unterschiede der Bioverfügbarkeit bis zum Faktor 2, wobei der vielfach untersuchte Ethyl-Ester die schlechteste Bioverfügbarkeit hat [51]. In der Summe wurde die schlechtest mögliche Bioverfügbarkeit von EPA und DHA gewählt.
- Studienteilnehmer wurden ohne Kenntnis der Ausgangsspiegel von EPA und DHA rekrutiert. In allen bisher untersuchten Populationen hatte der HS-Omega-3 Index eine statistische Normalverteilung (z.B. Abbildung 1). Es ist nicht zu erwarten, dass sich bei Studienteilnehmern mit hohen Ausgangsspiegeln Effekte von EPA und DHA erkennen lassen. Zudem

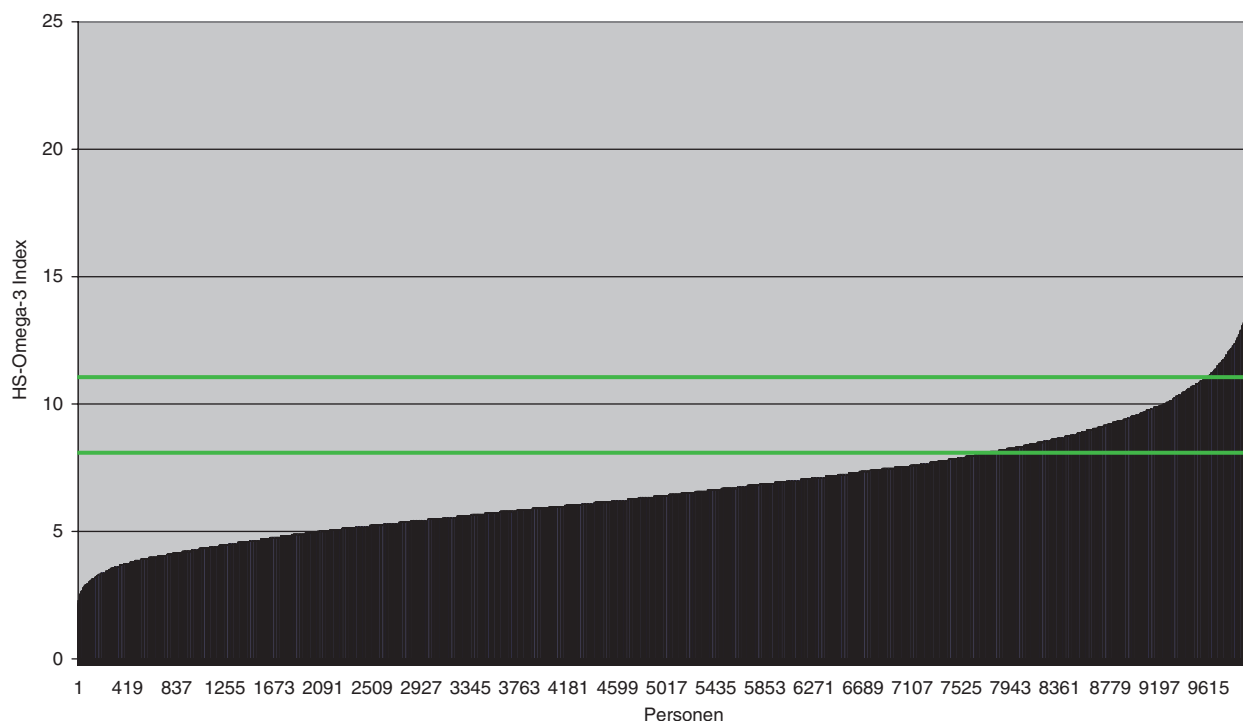


Abbildung 1 HS-Omega-3 Index der letzten 10 000 Analysen, die bei Omegamatrix gemessen wurden. Unter dem Zielbereich von 8–11% lagen 76,35% der Bestimmungen, darüber 4,41%, im Zielbereich 19,24%.

variiert die Antwort des HS-Omega-3 Index auf eine bestimmte Dosis von EPA und DHA von Person zu Person bis zum Faktor 13 [52]. Für Interventionsstudien bedeutet dies, dass es während der Laufzeit der Studie zu erheblichen Überlappungen des HS-Omega-3 Index zwischen Verum- und Kontroll- oder Placebogruppe kommt. Ein geringer Unterschied zwischen Verum- und Kontroll- oder Placebogruppe bedeutet eine Tendenz zum neutralen Studienresultat.

Eine neue Generation von Interventionsstudien muss sich an Spiegeln von EPA und DHA orientieren. Hierfür werden Teilnehmer mit niedrigen Ausgangswerten für den HS-Omega-3 Index rekrutiert und mit variablen Dosierungen in der Verumgruppe in den vorgeschlagenen Zielbereich von z.B. 8–11% therapiert, während in der Placebogruppe Dosisadjustierungen zum Schein durchgeführt werden müssen. Eine erste derartige Studie hat bereits begonnen (NTR4082). Von diesem Studiendesign sind klare Aussagen zur Wirksamkeit von EPA und DHA nicht nur im kardiovaskulären Bereich, sondern in allen potentiellen Anwendungsbereichen zu erwarten.

HS-Omega-3 Index und kognitive Fähigkeiten

Während DHA eine wesentliche Strukturfettsäure ist, moduliert EPA die Blutversorgung des menschlichen Gehirns. In epidemiologischen Untersuchungen fand sich in allen bisher untersuchten Altersgruppen eine Korrelation zwischen niedrigem HS-Omega-3 Index und eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten oder Depression [53–62]. In allen bisher untersuchten Altersgruppen zeigten Interventionsstudien oder ihre Meta-Analysen positive Effekte von EPA und DHA auf kognitive Fähigkeiten und in der Behandlung der Depression [53–76]. Die gerade diskutierten Probleme beim Studiendesign dürften die leicht inhomogene Datenlage erklären. In Tabelle 3 sind die aktuellen Studienergebnisse kurz zusammengefasst. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung und weitere wissenschaftliche Fachgesellschaften empfehlen eine Steigerung der Zufuhr von DHA in der Schwangerschaft (66). Empfehlungen neurologischer oder psychiatrischer Fachgesellschaften zum Einsatz von EPA und DHA liegen bisher nicht vor. Aus Sicht des Autors scheint ein HS-Omega-3 Index von 8–11% das ganze Leben lang sinnvoll für Aufbau und Erhalt von Hirnstruktur und kognitiven Fähigkeiten.

Tabelle 3 Zusammenfassung epidemiologischer Daten (EPI) und entsprechender Ergebnisse aus Interventionsstudien (RCT) zu ausgewählten kognitiven Fähigkeiten und HS-Omega-3 Index und EPA und DHA.

| | EPI | RCT |
|--|-----|-------|
| Schwangerschaft | | |
| Frühgeburtsbestrebungen | + | + |
| Wochenbettdepression | + | – |
| Neugeborenes nach Supplementation von EPA und DHA in der Schwangerschaft | | |
| Koordination | + | + |
| Sprachentwicklung | + | + |
| Lernvermögen | + | + |
| Kleinkind (bis ca. 2 Jahre) | | |
| Problemlösen | + | + |
| Aufmerksamkeit | + | + |
| Sozialverhalten | + | + |
| Kind und Jugendliche (bis ca. 18 Jahre) | | |
| Informationsverarbeitung | + | + |
| Exekutive Funktion | + | + |
| Aufmerksamkeit | + | + |
| Lesevermögen | + | + |
| Erinnerungsvermögen | + | + |
| Emotionale Labilität | + | fehlt |
| ADHS | + | + |
| Sozialverhalten | + | + |
| Depression | + | fehlt |
| Erwachsener (über 18, unter 65 Jahre) | | |
| Hirnstruktur | + | fehlt |
| Exekutive Funktion | + | + |
| Reaktionszeit | + | + |
| Aufmerksamkeit | + | + |
| Erinnerungsvermögen | + | + |
| Depression | + | + |
| Älterer Mensch (über 65 Jahre) | | |
| Hirnvolumen | + | + |
| Hirnstruktur | + | + |
| Exekutive Funktion | + | + |
| Aufmerksamkeit | + | + |
| Erinnerungsvermögen | + | + |

Themen der Zukunft

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe weisen einen niedrigen HS-Omega-3 Index auf [77, 78]. Falls eine Erhöhung des HS-Omega-3 Index obstruktive Schlafapnoe bessern würde, wäre dies ein kausaler therapeutischer Ansatz. Chronisch-entzündliche Erkrankungen wie die chronische Polyarthrit lassen sich durch Gabe von EPA und DHA bessern [79, 80]. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind die Ergebnisse der Interventionsstudien nicht konsistent [81]. Ob eine HS-Omega-3 Index gesteuerte Therapie wirksamer ist, bleibt nachzuweisen, wäre aber auch für andere schlecht behandelbare

chronisch entzündliche Erkrankungen ein attraktiver therapeutischer Ansatz. Erste Daten weisen darauf hin, dass Athleten häufig einen niedrigen HS-Omega-3 Index aufweisen [von Schacky et al, unpubliziert]. Allerdings korreliert die körperliche Leistungsfähigkeit mit dem HS-Omega-3 Index, was durch eine Verbesserung der submaximalen Funktion der in die Atmungskette involvierten Mitochondrien bedingt ist [82–84]. Erste Daten weisen darauf hin, dass ein niedriger HS-Omega-3 Index mit Osteoporose assoziiert ist [85], was möglicherweise über die anti-entzündlichen Wirkungen von EPA und DHA mediiert wird und gleichsinnig wie Training wirkt [86, 87]. An diesen und weiteren Themen wird gegenwärtig in über 50 Forschungsprojekten auf Basis des HS-Omega-3 Index in den verschiedensten Kooperationen geforscht.

Verträglichkeit und Sicherheit

In den großen randomisierten Interventionsstudien mit verschiedenen Präparaten, die EPA und/oder DHA enthielten, lag die Verträglichkeit auf dem Niveau des eingesetzten Placebos [6]. Eine erhöhte Blutungsneigung fand sich nicht, auch nicht bei Personen mit hohem HS-Omega-3 Index bei der Akutbehandlung des Myokardinfarktes, bei der pharmakologisch die Blutungsbereitschaft massiv erhöht wird [88, 89]. Methodisch unzulängliche epidemiologische Studien sahen einen Zusammenhang zwischen EPA und DHA und Prostatakarzinom [90]. Unpublizierte Daten auf Basis des HS-Omega-3 Index und eine Reihe von methodisch verlässlicheren Arbeiten sprechen für einen inversen Zusammenhang des Auftretens und insbesondere der Mortalität von Carcinomen der Prostata, der Mamma und des Colon und Spiegel von EPA und DHA [91–100]. Langlebige Raubfische wie Thunfisch oder Hai reichern Quecksilber und andere Toxine an, und sollten deshalb insbesondere von Schwangeren nicht als Quelle von EPA und DHA genutzt werden. Nahrungsergänzungsmittel sind in der Regel frei von Toxinen. Während die amerikanische Arzneimittelbehörde die Einnahme von bis zu 3 g EPA+DHA pro Tag als sicher betrachtet, sieht die Europäische Arzneimittelbehörde bis zu 5 g EPA+DHA pro Tag als sicher an (FDA Docket No. 91N-0103, <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120727.htm>).

Diskussion

„Nahrungsergänzungsmittel sind für gesunde Personen, die sich normal ernähren, in der Regel überflüssig. Bei ausgewogener Ernährung bekommt der Körper alle

Nährstoffe, die er braucht.“ (http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsliche_bewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html) Dieses gängige Dogma stimmt abnehmend für EPA und DHA, da Quellen dieser beiden Fettsäuren aus unserer Ernährung verschwinden: Hühner werden nicht mehr mit Fischmehl gefüttert, weshalb ihre Eier keine EPA oder DHA mehr enthalten. Rinderhirn, das DHA enthält, wird wegen der Gefahr der bovinen spongiformen Enzephalopathie nicht mehr verzehrt. In Fischfarmen wird abnehmend EPA und DHA verfüttert, da die Preise für Fischöl gestiegen sind. Wie oben diskutiert, scheidet unter unseren gegenwärtigen Ernährungsbedingungen alpha-Linolensäure aus Pflanzen als Quelle für EPA und DHA aus. Bei 76,35% unserer Messungen liegt der HS-Omega-3 Index unterhalb des Zielbereiches von 8–11%, was ein höherer Prozentsatz war als die 70,1% der ersten 5000 Messungen (Abbildung 1, [101]). Erkrankungen, bei denen ein Mangel von EPA und DHA eine Rolle spielt (koronare Herzerkrankung, Depression, cerebrovasculäre Erkrankungen inklusive Demenz), nehmen zu und werden gegen 2020 drei der ersten vier Plätze der Erkrankungsstatistiken belegen [102]. Der HS-Omega-3 Index erlaubt es, gefährdete Individuen und Populationen zu identifizieren. In den USA sind bereits Millionen Bestimmungen durchgeführt worden, und der HS-Omega-3 Index hat Eingang in die klinische Routine gefunden [103]. In Deutschland ist die Bestimmung des HS-Omega-3 Index erstattungsfähig. Es ist zu erwarten, dass auch in Europa die Bedeutung der Bestimmung des HS-Omega-3 Index zunehmend erkannt wird und sein diagnostisches Potential für die klinische Versorgung genutzt wird.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. von Schacky C, Weber PC. Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans. *J Clin Invest* 1985;76:2446–50.
2. von Schacky C, Siess W, Fischer S, Weber PC. A comparative study of eicosapentaenoic acid metabolism by human platelets in vivo and in vitro. *J Lipid Res* 1985;26:457–64.
3. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma- and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985;76:1626–31.
4. von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids-a comprehensive strategy. *Ann Int Med* 1987;107:890–9.

5. Harris WS, von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from CHD? *Prev Med* 2004;39:212–20.
6. von Schacky C. Omega-3 index for cardiovascular health. *Nutrients* 2014;6:799–814.
7. Harris WS, von Schacky C, Park Y. Standardizing methods for assessing omega-3 fatty acid biostatus. In: McNamara RK, editor. *The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome*, Hauppauge, NY, USA. Nova Science Publishers 2013.
8. Metherell AH, Aristizabal Henao JJ, Stark KD. EPA and DHA levels in whole blood decrease more rapidly when stored at -20°C as compared with room temperature, 4 and -75°C . *Lipids* 2013;48:1079–91.
9. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995;275:836–7.
10. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346:1113–8.
11. Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, et al. Omega-3 fatty acid levels in transplanted human hearts: effect of supplementation and comparison with erythrocytes. *Circulation* 2004;110:1645–9.
12. Arnold C, Markovic M, Blossey K, Wallukat G, Fischer R, Dechend R, et al. Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P-450 enzymes are targets of omega-3 fatty acids. *J Biol Chem* 2010;285:32720–33.
13. Aarsetøy H, Aarsetøy R, Lindner T, Staines H, Harris WS, Nilsen DW. Low levels of the omega-3 index are associated with sudden cardiac arrest and remain stable in survivors in the subacute phase. *Lipids* 2011;46:151–61.
14. Flock MR, Skulas-Ray AC, Harris WS, Etherton TD, Fleming JA, Kris-Etherton PM. Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000513.
15. Harris WS, Thomas RM. Biological variability of blood omega-3 biomarkers. *Clin Biochem* 2010;43:338–40.
16. Schuchardt JP, Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostag Leukotr Ess* 2013;89:1–8.
17. Block RC, Harris WS, Reid KJ, Spertus JA. Omega-6 and trans fatty acids in blood cell membranes: a risk factor for acute coronary syndromes? *Am Heart J* 2008;156:1117–23.
18. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:619–34.
19. Ebbesson SO, Devereux RB, Cole S, Ebbesson LO, Fabsitz RR, Haack K, et al. Heart rate is associated with red blood cell fatty acid concentration: the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study. *Am Heart J* 2010;159:1020–5.
20. Salisbury AC, Amin AP, Harris WS, Chan PS, Gosch KL, Rich MW, et al. Predictors of omega-3 index in patients with acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 2011;86:626–32.
21. Harris WS, Pottala JV, Lacey SM, Vasan RS, Larson MG, Robins SJ. Clinical correlates and heritability of erythrocyte eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid content in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2012;225:425–31.
22. von Schacky C. The omega-3 index as a risk factor for cardiovascular diseases. *Prostag Oth Lipid M* 2011;96:94–8.
23. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2009;151:496–507.
24. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2408–16.
25. Block RC, Harris WS, Reid KJ, Sands SA, Spertus JA. EPA and DHA in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. *Atherosclerosis* 2008;197:821–8.
26. Shearer GC, Pottala JV, Spertus JA, Harris WS. Red blood cell fatty acid patterns and acute coronary syndrome. *PLoS ONE* 2009;4:e5444.
27. Park Y, Lim J, Lee J, Kim SG. Erythrocyte fatty acid profiles can predict acute non-fatal myocardial infarction. *Br J Nutr* 2009;102:1355–6.
28. Harris WS, Kennedy KF, O'Keefe JH Jr, Spertus JA. Red blood cell fatty acid levels improve GRACE score prediction of 2-yr mortality in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168:53–9.
29. Neubronner J, Schuchardt JP, Kressel G, Merkel M, von Schacky C, Hahn A. Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:247–54.
30. Harris WS, Gonzales M, Laney N, Sastre A, Borkon AM. Effects of omega-3 fatty acids on heart rate in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 2006;98:1393–5.
31. Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG. Comparison of the effects of fish and fish oil capsules on the n-3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1621–5.
32. Larson MK, Ashmore JH, Harris KA, Vogelaar JL, Pottala JV, Sprehe M, et al. Effects of omega-3 acid ethyl esters and aspirin, alone and in combination, on platelet function in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2008;100:634–41.
33. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Steinmeyer BC, Harris WS, Rubin EH, et al. Effect of omega-3 fatty acids on heart rate variability in depressed patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2010;72:748–54.
34. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. Dose response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy people with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 2011;93:243–52.
35. Schuchardt JP, Neubronner J, Kressel G, Merkel A, von Schacky C, Hahn A. Moderate doses of EPA and DHA from re-esterified triacylglycerols but not from ethyl-esters lower fasting serum triacylglycerols in statin-treated dyslipidemic subjects: Results from a six month randomized controlled trial. *Prostag Leukotr Ess* 2011;85:381–6.
36. Dewell A, Marvasti FF, Harris WS, Tsao P, Gardner CD. Dose-dependent effects of plant and marine omega-3 fatty acids on inflammatory markers in insulin resistant adults. A randomized controlled trial. *J Nutrition* 2011;141:2166–71.
37. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR, Johnson SL, Shabbout M. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters, coadministered with atorvastatin, on circulating levels of lipoprotein particles, apolipoprotein CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A2

- mass in men and women with mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:483–92.
38. Krul ES, Lemke SL, Mukherjee R, Taylor ML, Goldstein DA, Su H, et al. Effects of duration of treatment and dosage of eicosapentaenoic acid and stearidonic acid on red blood cell eicosapentaenoic acid content. *Prostag Leukotr Ess* 2012;86:51–9.
 39. An WS, Lee SM, Son YK, Kim SE, Kim KH, Han JY, et al. Effect of omega-3 fatty acids on the modification of erythrocyte membrane fatty acid content including oleic acid in peritoneal dialysis patients. *Prostag Leukotr Ess* 2012;86:29–34.
 40. Shearer GC, Pottala JV, Hansen SN, Brandenburg V, Harris WS. Effects of prescription niacin and omega-3 fatty acids on lipids and vascular function in metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *J Lipid Res* 2012;53:2429–35.
 41. Oelrich B, Dewell A, Gardner CD. Effect of fish oil supplementation on serum triglycerides, LDL cholesterol and LDL subfractions in hypertriglyceridemic adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:350–7.
 42. Berge K, Musa-Veloso K, Harwood M, Hoem N, Burri L. Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline high or high triglycerides. *Nutr Res* 2014;34:126–33.
 43. 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 Int Med* 1999;130:554–62.
 44. den Ruijter HM, Peters SA, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, et al. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative. *Diabetologia* 2013;56:1494–502.
 45. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *J Am Med Assoc* 2012;307:2499–506.
 46. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
 47. Superko HR, Superko SM, Nasir K, Agatston A, Garrett BC. Omega-3 fatty acid blood levels: clinical significance and controversy. *Circulation* 2013;128:154–61.
 48. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398–406.
 49. Davidson MH, Johnson J, Rooney MW, Kyle ML, Kling DF. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: The ECLIPSE (Epanova® compared to Lovaza® in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *J Clin Lipidol* 2012;6:573–84.
 50. Hussey EK, Portelli S, Fossler MJ, Gao F, Harris WS, Blum RA, et al. Relative bioavailability of an emulsion formulation for omega-3-acid ethyl esters compared to the commercially available formulation: A randomized, parallel-group, single-dose study followed by repeat dosing in healthy volunteers. *Clin Pharm Drug Develop* 2012;1:14–23.
 51. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostag Leukotr Ess* 2010;83:137–41.
 52. Köhler A, Bittner D, Löw A, von Schacky C. Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. *Br J Nutr* 2010;104:729–36.
 53. Amin AA, Menon RA, Reid KJ, Harris WS, Spertus JA. Acute coronary syndrome patients with depression have low blood cell membrane omega-3 fatty acid levels. *Psychosom Med* 2008;70:856–62.
 54. Ali S, Garg SK, Cohen BE, Bhawe P, Harris WS, Whooley MA. Association between omega-3 fatty acids and depressive symptoms among patients with established coronary artery disease: Data from the heart and soul study. *Psychother Psychosom* 2009;78:125–7.
 55. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC, Harris WS. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 2009;302:1651–3.
 56. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Häfner S, Schüle C, Eser D, et al. Major depression is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 Index. *J Clin Psychiat* 2011;72:1242–7.
 57. Pottala JV, Churchill SW, Talley JA, Lynch DA, von Schacky C, Harris WS. Red blood cell fatty acids are associated with depression in a case-control study of adolescents. *Prostag Leukotr Ess* 2012;86:161–5.
 58. Park Y, Kim M, Baek D, Kim SH. Erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and seafood intake decrease risk of depression: Case-control study in Korea. *Ann Nutr Metab* 2012;61:25–31.
 59. Markhus MW, Skotheim S, Graff IE, Frøyland L, Braarud HC, Stormark KM, et al. Low omega-3 index in pregnancy is a possible biological risk factor for postpartum depression. *PLoS One* 2013;8:e67617.
 60. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One* 2013;8:e66697.
 61. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 2012;78:658–64.
 62. Johnston DT, Deuster PA, Harris WS, Macrae H, Dretsch MN. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and neurocognitive performance in deployed U.S. Servicemembers. *Nutr Neurosci* 2013;16:30–8.
 63. Ammann EM, Pottala JV, Harris WS, Espeland MA, Wallace R, Denburg NL, et al. Omega-3 fatty acids and domain-specific cognitive aging: Secondary analyses of data from WHISCA. *Neurology* 2013;81:1484–91.
 64. Pottala JV, Yaffe K, Robinson J, Espeland MA, Wallace R, Harris WS. Higher RBC EPA+DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI study. *Neurology* 2014;82:435–42.
 65. Persons JE, Robinson JG, Ammann EM, Coryell WH, Espeland MA, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acid biomarkers and subsequent depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:747–57.
 66. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007;98:873–7.

67. Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *PLoS One* 2014;9:e83764.
68. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:991–1000.
69. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR. Increased erythrocyte eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are associated with improved attention and behavior in children with ADHD in a randomized controlled three-way crossover trial. *J Atten Disord* 2013. Epub ahead of print 8 Nov 2013. DOI: 10.1177/1087054713510562.
70. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1577–84.
71. Stonehouse W, Conlon CA, Podd J, Hill SR, Minihane AM, Haskell C, et al. DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1134–43.
72. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, et al. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex* 2013. Doi 10.1093/cercor/bht163. [Epub ahead of print 24 Jun 2013].
73. Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2012;33:1482 e17–29.
74. Portillo-Reyes V, Pérez-García M, Loya-Méndez Y, Puente AE. Clinical significance of neuropsychological improvement after supplementation with omega-3 in 8-12 years old malnourished Mexican children: a randomized, double-blind, placebo and treatment clinical trial. *Res Dev Disabil* 2014;35:861–70.
75. Haast RA, Kilian AJ. Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function. *Prostag Leukotr Ess* 2014. Epub ahead of print 15 Jan 2014. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.01.002.
76. Bauer I, Hughes M, Rowsell R, Cockerell R, Pipingas A, Crewther S, et al. Omega-3 supplementation improves cognition and modifies brain activation in young adults. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:133–44.
77. Ladesich JB, Pottala JV, Romaker A, Harris WS. Membrane levels of omega-3 docosahexaenoic acid is associated with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:391–6.
78. Scorza FA, Cavalheiro EA, Scorza CA, Galduróz JC, Tufik S, Andersen ML. Sleep apnea and inflammation-getting a good night's sleep with omega-3 supplementation. *Front Neurol* 2013;4:193.
79. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2012;107(Suppl 2):S171–84.
80. Park Y, Lee AR, Shim SC, Lee JH, Choe JY, Ahn H, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *J Nutr Biochem* 2013;24:1367–72.
81. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;28:CD006320.
82. Moyers B, Farzaneh-Far R, Harris WS, Garg S, Na B, Whooley MA. Relation of whole blood n-3 fatty acid levels to exercise parameters in patients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2011;107:1149–54.
83. Herbst EA, Paglialunga S, Gerling C, Whitfield J, Mukai K, Chabowski A, et al. Omega-3 supplementation alters mitochondrial membrane composition and respiration kinetics in human skeletal muscle. *J Physiol* 2014;592:1341–52.
84. Lembke P, Capodice J, Hebert K, Swenson T. Influence of omega-3 (n3) index on performance and wellbeing in young adults after heavy eccentric exercise. *J Sports Sci Med* 2014;13:151–6.
85. Moon HJ, Kim TH, Byun DW, Park Y. Positive correlation between erythrocyte levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and bone mass in postmenopausal Korean women with osteoporosis. *Ann Nutr Metab* 2012;60:146–53.
86. Tartibian B, Hajizadeh Maleki B, Kanaley J, Sadeghi K. Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study. *Nutr Metab (Lond)* 2011;8:71.
87. Kelly OJ, Gilman JC, Kim Y, Ilich JZ. Long-chain polyunsaturated fatty acids may mutually benefit both obesity and osteoporosis. *Nutr Res* 2013;33:521–33.
88. Salisbury AC, Harris WS, Amin AP, Reid KJ, O'Keefe Jr JH, Spertus JA. Relation between red blood cell omega-3 fatty acid index and bleeding during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:13–8.
89. Wachira JK, Larson MK, Harris WS. n-3 Fatty acids affect haemostasis but do not increase the risk of bleeding: clinical observations and mechanistic insights. *Br J Nutr* 2014;111:1652–62.
90. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–41.
91. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004;79:935–45.
92. Shannon J, King IB, Moshofsky R, Lampe JW, Gao DL, Ray RM, et al. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1090–7.
93. Kuriki K, Hirose K, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Suzuki T, et al. Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. *Int J Cancer* 2007;121:377–85.
94. Norrish AE, Skeaff CM, Arribas GL, Sharpe SJ, Jackson RT. Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case-control study. *Br J Cancer* 1999;81:1238–42.
95. Godley PA, Campbell MK, Gallagher P, Martinson FE, Mohler JL, et al. Biomarkers of essential fatty acid consumption and risk of prostatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:889–95.
96. Ritch CR, Wan RL, Stephens LB, Taxy JB, Huo D, Gong EM, et al. Dietary fatty acids correlate with prostate cancer biopsy grade and volume in Jamaican men. *J Urol* 2007;177:97–101.
97. Shannon J, O'Malley J, Mori M, Garzotto M, Palma AJ, King IB. Erythrocyte fatty acids and prostate cancer risk: a comparison of methods. *Prostag Leukotr Ess* 2010;83:161–9.
98. Newcomer LM, King IB, Wicklund KG, Stanford JL. The association of fatty acids with prostate cancer risk. *Prostate* 2001;47:262–8.

99. Okuno M, Hamazaki K, Ogura T, Kitade H, Matsuura T, Yoshida R, et al. Abnormalities in fatty acids in plasma, erythrocytes and adipose tissue in Japanese patients with colorectal cancer. *In Vivo* 2013;27:203–10.
100. Brouwer IA, Geleijnse JM, Klaasen VM, Smit LA, Giltay EJ, de Goede J, et al. Effect of alpha linolenic acid supplementation on serum prostate specific antigen (PSA): Results from the alpha omega trial. *PLoS One* 2013;8:e81519.
101. von Schacky C. Convenience drinks fortified with n-3 fatty acids: a systematic review. In: Preedy VR, Srirajaskanthan R, Patel VB, editors. *Handbook of Food Fortification – From Concepts to Public Health Applications, Volume 2*. In: Bendich A, series editor. *Nutrition and Health...*, Humana Press, New York, NY, USA, 2013:95–103.
102. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998;4:1241–3.
103. Harris WS, Pottala JV, Varvel SA, Borowski JJ, Ward JN, McConnell JP. Erythrocyte omega-3 fatty acids increase and linoleic acid decreases with age: Observations from 160,000 patients. *Prostag Leukotr Ess* 2013;88:257–63.