

## Die Auswirkungen der Einnahme von Lebertran auf den Blutfettspiegel, das Lipoproteinprofil und die Blutungszeit

H.-U. Burchard und F. W. Tischendorf

Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten  
– Abteilung für Schifffahrtsmedizin – (wissenschaftlicher Direktor:  
Prof. Dr. med. W. H. G. Goethe)  
– Abteilung für klinische Chemie – (Ltd. Krankenhausarzt:  
Priv.-Doz. Dr. med. F. W. Tischendorf)

**Zusammenfassung:** Im Verlauf einer über 8 Monate durchgeföhrten Studie wurden die Auswirkungen der Einnahme von Lebertran auf das Blutfettverteilungsmuster von 11 Versuchspersonen untersucht. Hauptziel der Studie war es, den Nachweis zu föhren, daß regelmäßig eingenommene, in Fischöl enthaltene, hoch ungesättigte  $\omega$ -3-Fettsäureanteile zu einer Senkung von Serum-Triglyzeriden und -cholesterin föhren können. Die Resultate zeigten nach 6 Monaten einen deutlichen Abfall der Triglyzeride und Cholesterinwerte, ein Trend, der sich nach weiteren 2 Monaten Karezne fortsetzte. Die antiatherosklerotische und antithrombozytenaggregatorische Wirkung von Fischöl ist in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden.

**Summary:** In a research study performed over eight months with five female and six male subjects (age 35–67 years) the effect of cod liver oil on the lipoprotein composition in the blood was tested. The main goal was to prove that the regular administration of so-called highly unsaturated  $\omega$ -3-fatty acid components in fish oil (4 g per day over six months) may lead to a reduction of triglyceride and total cholesterol values. Furthermore, any changes in HDL and LDL cholesterol fractions as well as the bleeding time were registered. The average values of all subjects showed an essential reduction of the triglyceride and cholesterol values. The control examination after 8 months even showed a continuous trend. The LDL fractions on an average remained unchanged. It can be taken for granted that the administration of unsaturated fatty acids in cod liver oil shows a successful therapeutic effect by the reduction of triglyceride and cholesterol values. The anti-atherosclerotic and the anti-platelet aggregational effect of fish oil has been described in many publications.

**Schlüsselwörter:** Eskimos; Kaltwasserfisch; Lebertran; Lipide; Meeressäuger;  $\omega$ -3-Fettsäuren

**Key words:** cod-liver oil; cold-water fish; Eskimos; lipids; mammarian;  $\omega$ -3-fatty acids

## Einleitung

Obwohl in einer eher lebensfeindlich angesehenen Umwelt zu Hause, haben sich die Bewohner der polaren Regionen, insbesondere die Eskimos auf Grönland, den Ruf eingetragen, kaum an Arteriosklerose zu erkranken und dem Myokardinfarkt nur selten zu erliegen (1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 15, 29, 30, 31). Beides sind Erkrankungen bzw. lebensbedrohliche Zustände, die besonders in der hoch zivilisierten Welt zu den Hauptursachen früher Invalidität und hoher Mortalität der Betroffenen zählen.

Die Frage nach der Ursache für das Fehlen von Herz- und Kreislaufschäden der Eskimos, die hochkalorische fett- und cholesterinreiche Nahrung zu sich nehmen, ist von besonderem Interesse. Nach allem, was man heute weiß, scheint die Zufuhr von Fischölbestandteilen aus Kaltwasserfisch und Meeressäugern wie Seehund und Wal – der traditionellen Hauptnahrung der Eskimos – zu dem Phänomen des gegen Arteriosklerose relativ resistenten Herzkreislaufsystems der Grönländer zu führen.

Da auch Japan, welches in gemäßigten Breiten liegt, einen außerordentlich hohen Fischverzehr eines Großteils seiner Bevölkerung aufweist, dürfte der Zusammenhang zwischen dieser Art von Ernährung und der geringen Morbidität durch Arteriosklerose und Herzinfarkt gesichert sein (16).

Es ist zu klären, aufgrund welcher Bestandteile Fischöl diese positive Wirkung im menschlichen Organismus entfaltet. Bestimmte Fraktionen, die sogenannten Omega-3-Fettsäuren, scheinen für den protektiven Effekt verantwortlich zu sein. Diese Fettsäuren entstehen in Meeresalgen und gelangen über die Nahrungskette in Kaltwasserfische und Meeressäuger, in denen sie in unterschiedlicher Konzentration angereichert werden. Es handelt sich dabei im wesentlichen um die Eicosapentaensäure – EPA – (C 20: 5 Omega – 3) und die Dokosahexaensäure – DHA – (C 22: 6 Omega – 3), denen eine günstige Wirkung auf das Blutfettverteilungsmuster zugeschrieben wird.

## Material und Methoden

### Versuchsbedingungen

Eine Personengruppe, bestehend aus 6 männlichen und 5 weiblichen deutschen Versuchspersonen (VPn) im Alter zwischen 35 und 66 Jahren, nahm über eine Dauer von 6 Monaten täglich 4 g Lebertran in Form von 8 Kapseln à 0,5 g<sup>1)</sup> ein. Dies entspricht einem relativ hohen Anteil von EPA und DHA. Die Teilnehmer der Studie hielten daneben ihre normalen Eß- und Lebensgewohnheiten bei.

### Analyse der Blutproben

Die einzelnen Parameter wurden vor und während der Gesamtdauer der Einnahme des Lebertranpräparates in Abständen von ca. 1 Monat sowie 2 Monate nach Absetzen desselben bestimmt.

Die Bestimmung der Blutungszeit erfolgte nach Duke (z. B. Labor und Diagnose). Die Untersuchungen zur Bestimmung der Fettstoffwechselparameter umfaßten folgende Methoden: Lipoprotein-Elektrophorese (23) (Hersteller: Immuno Diagno-

<sup>1)</sup> Lebertrankapseln Pohl® 0,5 g  
G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, 2214 Hohenlockstedt

stika, Heidelberg); Gesamtcholesterin im vollenzymatischen Farbtest (CHOD-PAP-Methode) – modifiziert (12, 19) (Hersteller: Behringwerke AG, Marburg); Triglyceride im vollenzymatischen Farbtest (GPO-PAP-Methode) (28) (Hersteller: Behringwerke AG, Marburg); HDL-Cholesterin im vollenzymatischen Farbtest – modifiziert (5, 18); Errechnung des LDL-Cholesterins aus dem Gesamtcholesterinwert und den Werten für Triglyceride und HDL-Cholesterin nach der Friedewald-Formel.

## Resultate

Die durchschnittlichen Triglyceridwerte betrugen bei Beginn des Versuchs 140 mg/dl und reduzierten sich um 49 mg/dl auf 91 mg/dl nach 6 Monaten und nach 8 Monaten um 59 mg/dl auf 81 mg/dl (Abb. 1 A).

Eine Senkung fand sich ebenfalls bei den durchschnittlichen Gesamtcholesterinwerten. Die Werte verringerten sich um 25 mg/dl von initial 244 auf 219 mg/dl nach 6 Monaten und nach 8 Monaten um 55 mg/dl auf 189 mg/dl (Abb. 1 B).

Die LDL-Fraktion blieb weitgehend unverändert und zeigte lediglich nach 8 Monaten eine leicht abfallende Tendenz. Die Durchschnittswerte fielen von 145 mg/dl auf 141 mg/dl nach 6 Monaten und auf 135 mg/dl nach 8 Monaten (Abb. 2 A).

Eine Abnahme der Durchschnittswerte der HDL-Fraktion von initial 64 auf 55 mg/dl nach 6 Monaten und auf 43 mg/dl nach 8 Monaten war zu verzeichnen (Abb. 2 B).

Der Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL wurde für weibliche und männliche VPn getrennt ermittelt (Abb. 3). Es zeigte sich, daß die Medianwerte für beide Geschlechter im sogenannten Graubereich liegen, d. h. weder der prognostisch günstigen noch der ungünstigen Zone zugeordnet werden können. Die prognostisch günstigsten Werte wurden bei einer weiblichen VPn mit 1,8 (Referenz < 3,1), bei einer männlichen mit 2,7 (Referenz < 3,8) ermittelt. Die prognostisch ungünstigsten Werte fanden sich bei einer weiblichen VPn mit 10,0 (Referenz < 4,6), bei einer männlichen mit 8,3 (Referenz < 5,9).

## Diskussion

### Verteilungsmuster der Blutfettwerte

Die mehr oder weniger stark ausgeprägten Schwankungen der Gesamtcholesterinwerte im zeitlichen Verlauf der eigenen Studie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die unbeeinflußten Eß- und Trinkgewohnheiten der Teilnehmer bedingt.

Die Abnahme der Durchschnittswerte der HDL-Fraktion ist insofern überraschend, da gerade eine Erhöhung dieser Fraktion erwartet wurde, der eine besonders hohe kardioprotektive Wirkung zugeschrieben wird. Hierzu ist zu beachten, daß über ein relativ kleines Kollektiv berichtet wird, so daß eventuell auftretende, gegebenenfalls alimentär bedingte intraindividuelle Schwankungen zur Verzerrung des Gesamtbildes führen können. Daneben wird zur Zeit diskutiert, ob nicht bestimmte Untergruppen von HDL, insbesondere HDL<sub>2</sub>, für kardioprotektive Effekte verant-

wortlich sind. Dieses wurde in der vorliegenden Studie noch nicht weiter untersucht. Hier müssen weitere gezielte Studien durchgeführt werden.

Die Ergebnisse des durchgeföhrten Versuchs decken sich weitgehend mit den Befunden zahlreicher Autoren in früheren Studien. Dies gilt insbesondere für die signifikante Senkung der Serumtriglyzeride (4, 8, 15, 17, 21, 22, 27, 30).

Bronsgeest-Schoute et al. (4) extrahierten Omega-3-Fettsäuren aus Lebertran und verabreichten diese ihren VPn in Kapselform. Die Dosierung erfolgte während einer Dauer von 4 Wochen 1,4 über 2,3, 4,1 bis 8,2 g/ Tag. Erst bei 8,2 g Omega-3-Konzentrat pro Tag wurden die Serumtriglyzeride und „Very Low Density Lipoproteins (VLDL)“ signifikant gesenkt, während weder die Werte des Gesamtcholesterins noch des HDL verwertbare Änderungen aufwiesen. Auch dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit dem des von der Abteilung für Schiffahrtsmedizin durchgeföhrten Versuchs, obwohl bei letzterem wesentlich geringere Mengen Omega-3-Fettsäuren verabreicht wurden.

In einem 1-Mann-Versuch über 40 Wochen wurde Lebertran (Gehalt: EPA 9,4 %, DHA 13,8 %) als Zugabe zur sonst beibehaltenen Ernährungsweise wie folgt verabreicht:

- 4 Wochen – 10 ml täglich
- 4 Wochen – 20 ml täglich
- 4 Wochen – 40 ml täglich
- 8 Wochen – 20 ml täglich
- 20 Wochen – 0 ml täglich

Hier zeigten die Ergebnisse einen signifikanten Abfall der Serumtriglyzeride von 95 auf 55 mg/dl. Veränderungen der Werte des Gesamt- bzw. HDL-Cholesterins wurden kaum verzeichnet. (3)

Ähnliche Ergebnisse wurden in zwei weiteren Versuchen bei der Gabe zwischen 2 und 10 g Omega-3-Fettsäuren täglich erzielt (16, 26).

### *Antithrombotischer Effekt von EPA*

Die Bewertung der Versuchsergebnisse in bezug auf die Blutungszeit ist aufgrund der groben Meßmethode nach Duke nicht aussagekräftig, d. h., es ist kein eindeutiger Trend nachweisbar. Studien anderer Autoren verzeichnen generell eine Verlängerung der Blutungszeit und eine Abnahme der Blutviskosität, so wie sie bei den Eskimos schon seit langem bekannt ist (9, 16, 20, 25).

Alle cis-5, 8, 11, 14, 17-Eicosapentaensäuren (EPA) inhibieren *in vitro* die Thrombozytenaggregation. *In vivo* konnte am Beispiel der Eskimos die verlängerte Blutungszeit hinreichend demonstriert werden (7). Einer japanischen Studie zufolge wurde bei Gabe von hoch konzentrierten EPA (25 % Ethylester-Form von EPA, EPA-E) über 4 Wochen eine signifikante Senkung der Thrombozytenaggregation beobachtet. Außerdem fielen eine reduzierte Gesamtblutviskosität und eine erhöhte Erythrozytendeformabilität auf (25).

Die Unterdrückung der Thrombozytenaggregation kann möglicherweise auf die kompetitive Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure in Thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) zurückgeführt werden. Des weiteren wird die Konversion von EPA in Prostaglandine PGI<sub>3</sub> durch das Endothel

menschlicher Blutgefäße diskutiert. Beides sind Effekte von hoher antiaggregatorischer Potenz (9).

Auch bei dem bereits zitierten 1-Mann-Versuch war die Thrombozytenaggregation herabgesetzt (3).

In einer britischen Studie wird berichtet, daß 13 an ischämischen Herzkrankungen leidenden Personen über eine Dauer von 5 Wochen täglich 20 ml Fischöl, das mit 3,5 g EPA angereichert war, verabreicht wurde. Die Ergebnisse zeigten eine Reduzierung der Thrombozyten-Gefäß-Endothel-Interaktionen, wodurch das Risiko des Auftretens ischämischer Herzerkrankungen vermindert werden kann (13).

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei anderen Autoren. Relativ kleinen Kollektiven von 5 bis 10 Personen wurden zwischen 2 und 10 g Omega-3-Fettsäuren verabreicht. Es zeigte sich, daß Omega-3-Fettsäuren schnell und reversibel in Thrombozyten- und Erythrozytenmembranphospholipide aufgenommen wurden (26, 16).

Die Bildung inaktiven Thromboxans  $A_3$  und die Reduktion von Thromboxan  $A_2$  können zudem beitragen, die reduzierte Thrombozytenreaktion nach „EPA-Diät“ hervorzurufen (11).

Versuche mit „Eskimo-Diät“ zeigten eine ähnliche Entwicklung der Reduktion von Thromboxan  $A_2$ . Dabei wurde erstmals der direkte Zusammenhang mit der In-vivo-Bildung von Prostaglandin  $I_3$  beim Menschen aufgezeigt (10, 21).

Ein Langzeitversuch, die sogenannte Zutphen-Studie, ergab ein umgekehrtes proportionales Dosierungsantwortverhältnis zwischen dem Fischverzehr im Jahre 1960 und dem Tod aufgrund von ischämischen Herzkrankungen während der darauffolgenden 20 Jahre. Die Sterblichkeit durch ischämische Herzkrankungen lag um mehr als 50 % niedriger bei Personen, die mindestens 30 g Fisch täglich verzehrten im Vergleich zu denen, die keinen aßen (15).

#### *Blutdruck und Nahrungsfette*

In kontrollierten Experimenten wurde durch Einnahme von EPA eine deutliche Blutdrucksenkung erzielt, die bei normotensiven Personen höher ausfiel als bei hypertensiven (14).

In einem anderen Versuch wurde nach einer über 2 Wochen verabreichten Makrelendiät mit 2,2 g Eicosapentaensäure pro Tag bzw. einer langfristigen, über 8 Monate laufenden Diät mit einer geringeren Menge EPA von 0,47 g pro Tag bei den jeweiligen VPn eine Senkung des erhöhten Blutdrucks bei milder und essentieller Hypertonie erreicht (24). Die Wirkung von EPA auf den Blutdruck wird offenbar stark von den Ausgangswerten beeinflußt (14, 24).

#### **Schlußfolgerung**

An Hand einer über 6 Monate durchgeföhrten Eigenstudie mit einer heterogenen Gruppe von 11 VPn im Vergleich zu Fremdstudien mit mehr homogener Struktur der VPn wurden folgende Ergebnisse bzw. Trends festgestellt:

- Die Untersuchungsergebnisse weisen auf eine deutliche Abnahme der Triglyceride und – weniger ausgeprägt – auch des Gesamtcholesterins hin.
- Keine oder nur sehr geringfügige Veränderungen zeigten sich beim HDL, LDL und am Quotienten aus Gesamtcholesterin zu HDL.
- Statt des erwarteten Anstiegs der HDL-Fraktion wurde eine Abnahme der Werte gemessen.
- Die Werte der LDL-Fraktion blieben während des Versuchs annähernd gleich.
- Sichere Aussagen hinsichtlich einer Verlängerung der Blutungszeit sind nur bei der Anwendung genauerer Meßmethoden möglich. Die angewandte Methode nach Duke hat eine zu große Fehlerquote.

Offenbar hat der antithrombozytenaggregatorische Effekt von Eicosapentaensäure einen wesentlich größeren Einfluß auf die Verhinderung der ischämischen Herzerkrankungen als die relativ geringfügigen Veränderungen des Blutfettspiegels.

Die langfristige Einnahme auch kleinerer Mengen Eicosapentaensäure, sei es in Form von Lebertran, EPA-Konzentraten oder als Makrelendiät – soweit gehen alle Studienergebnisse konform –, kann diesen günstigen Einfluß auf das Herzkreislaufsystem auf Dauer aufrechterhalten.

Der Widerwille vieler Menschen gegen die Einnahme von Lebertran in flüssiger Form oder als tägliche Fischrationen ist verständlich und für diesen Personenkreis kaum zumutbar. Der Vorteil der Einnahme von Lebertran in Form von Lebertrankapseln liegt daher auf der Hand.

#### Literatur

1. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM (1980) The composition of the Eskimo food in north western Greenland. Amer J clin Nutr 33:2657–2661
2. Bang HO, Dyerberg J, Hjørne N (1976) The composition of food consumed by Greenland Eskimos. Acta med scand 200:69–73
3. Biochemical effects of marine fish oils in a human subject. Nutr Rev 44: 6, 205–207 (1986)
4. Bronsgeest-Schoult HC, van Gent CM, Luten JB et al (1981) The effect of various intakes of  $\omega$ -3-fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. Amer J clin Nutr 34:1752–1757
5. Burstein M, Scholnick HF, Morfin R (1970) Rapid methods for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J Lipid Res (11) 585
6. Cholesterol metabolism, and  $\omega$ -3 polyenes in fish oil. Nutr Rev 44(4), 147–149 (1986)
7. Dyerberg J, Jørgensen KA (1980) The effect of arachidonic and eicosapentaenoic acid on the synthesis of prostacyclin-like material in human umbilical vasculature. Artery 8:(1), 12–17
8. Dyerberg J (1986) Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. Nutr Rev 44(4), 125–135
9. Dyerberg J (1981) Platelet-vessel wall interaction: influence of diet. Phil Trans B 294:373–381
10. Fischer S, Weber PC (1984) Prostaglandin  $I_3$  is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. Nature 307 (5947):165–168
11. Fischer S, Weber PC (1983) Thromboxane  $A_3$  (TXA $_3$ ) is formed in human

- platelets after dietary eicosapentaenoic acid. (C 20:5 3). *Biochem biophys Res Commun* 116:(3), 1091–1009
12. Flegg HM, (1973) An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Ann clin Biochem* (10), 79–84
  13. Hay CRM, Durber AP, Saynor R (1982) Effect of fish oil on platelet kinetics in patients with ischaemic heart disease. *Lancet* 1269–1272
  14. Heyden S, Singer P (1986) Einfluß der Nahrungsfette auf den Blutdruck. *Akt Ernähr* 11:24–28
  15. Kromhout D, Bosscheriet EB, de Lezenne Coulander C (1985) The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *New Engl J Med* 312:(19), 1205–1209
  16. Lorenz R, Spengler U, Fischer S et al (1983) Platelet function, thromboxane formation blood pressure control during supplementation of the western diet with cod liver oil. *Circulation* 67:(3), 504–511
  17. Nestel PJ (1986) Fish oil attenuates the cholesterol induced rise in lipoprotein cholesterol. *Amer J clin Nutr* 43:(5) 752–757
  18. Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S (1977) Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 23:882
  19. Richmond W (1973) Preparation and properties of cholesterol oxidase from nocardia sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin Chem* (19) 1350
  20. Sanders TAB, Naismith DJ, Haines AP et al (1980) Cod-liver oil, platelet fatty acids, and bleeding time. *Leserbrief Lancet* 1189
  21. Schacky von C, Fischer S, Weber PC (1985) 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* 76:1626–1631
  22. Schacky von C, Siess W, Lorenz R et al (1984) Ungesättigte Fettsäuren, Eicosanoide und Atherosklerose. *Internist* (25) 268–274
  23. Seidel D, Wieland H, Ruppert C (1973) Improved techniques for assessment of plasmalipoprotein patterns. I. Precipitation in gels after electrophoresis with polyanionic compounds. *Clin Chem* (19) 737
  24. Singer P (1986) Neue Gesichtspunkte bei der Behandlung von arterieller Hypertonie und Hyperlipoproteinämien mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren. *Akt Ernähr* 11:29–39
  25. Terano T, Hirai A, Hamazaki T (1983) Effects of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* 46:321–331
  26. Thorngren M, Gustafson A (1981) Effects of 11-week increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *Lancet* 1190–1193
  27. Treatment of combined hyperlipidemia with fish and vegetable oils. *Nutr Rev* 44:(4) 140–142 (1986)
  28. Trinder P (1969) Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* (6) 24
  29. Weber PC, von Schacky C, Lorenz R (1985) Hochungesättigte Fettsäure vom  $\omega$ -3-Typ. *Münch med Wschr* 127:(26) 681–683
  30. Weber PC, von Schacky C, Lorenz R (1986) Hochungesättigte Fettsäure vom  $\omega$ -3-Typ. *Dtsch Apoth Ztg* 126:(1/2) 4–8
  31. Woodcock BE, Smith E, Lambert WH et al (1984) Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Brit med J* 288:592–594

Eingegangen: 7. Oktober 1988

Für die Verfasser:

H.-U. Burchard, Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten,  
Bernhard-Nocht-Straße 74, 2000 Hamburg 4