

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main
Klinik für Allgemeine Pädiatrie I
Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose
(Leitung: Prof. Dr. med. Zielen)

Einfluss von n3-PUFA auf den Verlauf des expiratorischen NO
unter niedrig-dosierter Allergenbelastung bei milden allergischen
Asthmatikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Adrian Lieb
aus Friedberg

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. S. Zielen

Koreferent: Priv. Doz. Dr. med. C. Hofstetter

Tag der mündlichen Prüfung: 01.09.2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Einleitung	5
Zielsetzung	9
Patienten, Material und Methoden	10
Patientenkollektiv	10
Screening	12
Studiendesign	14
Provokationsmodell und Dosisfindung	17
Nahrungsergänzung	18
NO-Messung	20
Zeitpunkte der Messung	20
Statistische Auswertung	20
Ergebnisse	21
Verlauf des eNO von der Screeningprovokation bis zum Beginn der niedrig-dosierten Allergenbelastung	21
Verlauf des delta-eNO von der Screeningprovokation bis zum Beginn der niedrig-dosierten Allergenbelastung	23
Vergleich der NO-Absolutwerte n3-PUFA gegen Plazebo	24
Delta-eNO- Kinetik in Woche 1 und in Woche 2 der niedrig- dosierten Allergenbelastung	25
Konzentration der Eicosapentaensäure im Blutplasma	28
Diskussion	29
Zusammenfassung	42
Summary	44
Anhang	45
Tabellenverzeichnis	51
Bildverzeichnis	52
Literatur	53
Abkürzungen	71
Danksagung	72
Lebenslauf	73
Ehrenwörtliche Erklärung	74

Einleitung

Als Asthma bronchiale wird eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege bezeichnet, die durch eine variable Atemwegsobstruktion und durch eine bronchiale Hyperreagibilität charakterisiert ist (15). Klinisch imponiert ein buntes Bild an respiratorischen Symptomen, die von Atemnot über ein hörbar verlängertes Atemgeräusch (Giemen) bis zu chronischem Husten reichen. Die Erkrankung beginnt häufig im frühen Kindesalter und kann schon zu diesem Zeitpunkt chronisch werden (72). Typischerweise besteht eine Hyperreagibilität der Atemwege; das Asthma kann sich im Verlauf spontan oder durch pharmakologische Modifikation (z.B. inhalative Steroide) bessern (86). Ein weiteres kennzeichnendes Merkmal ist, dass die Entzündung auch bei asymptomatischen Patienten in den Atemwegen persistiert, so dass auch diese Patienten einen asthmatischen Anfall erleiden können, wenn die empfindlichen Bronchien auf einen exogenen Reiz (Allergen, unspezifischer Reizstoff, kalte Luft oder Anstrengung) reagieren (111; 107).

Bis heute existiert noch keine therapeutische Möglichkeit, die chronische Entzündung der Atemwege vollkommen zu heilen. Eine medikamentöse Therapie kann die Symptome nur abmildern und die Patienten auf einem asymptomatischen Niveau halten. Setzt man diese Patienten nun wieder einem Reiz aus (unspezifisch wie Kaltluft und Methacholin oder spezifisch wie bei einer bronchialen Provokation mit einem Allergen) so provoziert man erneut einen asthmatischen Anfall und die Patienten zeigen die charakteristische Symptomatik (115).

Zur Therapie des Asthmas stehen eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die zu einer Besserung der Symptomatik führen, die jedoch keinen kurativen Effekt haben. Bei einem akuten Anfall lassen sich die verengten Atemwege durch die Gabe eines Beta-Mimetikums erweitern; ist das Asthma alleine durch Beta-Mimetika nicht zu kontrollieren, werden inhalierbare Glucocorticoide

eingesetzt, die durch eine Hemmung der Entzündung in den Atemwegen die Symptomatik mildern (15). Eine relativ neue Gruppe von Medikamenten sind die Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, welche die Wirkung der, vor allem für die Spätreaktion verantwortlichen Leukotriene blockieren (13). Als neue Therapieoption bei therapierefraktären Asthmatikern steht der monoklonale IgE-Antikörper Omalizumab zur Verfügung. Durch die Inaktivierung von zirkulierendem IgE führt er durch eine verminderte allergische Entzündung zu einer verminderten asthmatischen Symptomatik (111)

Zur Therapiesteuerung des Asthmas wurde eine Reihe von Parametern untersucht. Die Hyperreaktivität der Atemwege kann über eine unspezifische Provokation mittels Methacholin beurteilt werden (47). Als Marker für die charakteristische, Entzündung der Atemwege dienen das eosinophile cationische Protein im Blutplasma, die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut und induziertem Sputum, sowie die Konzentration der Leukotriene im Blut und in der BAL (33; 50; 82). Ein neuer Surrogatmarker, dem auch hier besondere Beachtung geschenkt werden soll, ist das expiratorische Stickstoffmonoxid (eNO) der Atemwege (98).

Stickstoffmonoxid ist ein niedermolekulares, sehr reaktives Gas, das im Rahmen eines allergischen Asthma bronchiale vermehrt in den Atemwegen gebildet wird (32; 53). Die vermehrte Produktion des eNO in den Atemwegen der Asthmatiker erfolgt durch die iNO-Synthase, ein Enzym, das im Rahmen einer allergischen Entzündung vermehrt in den Atemwegen gebildet wird und dessen Exprimierung durch Glucocortikoide unterdrückt werden kann (54; 88). Des Weiteren korreliert das eNO gut mit einer antiinflammatorischen Therapie und ist damit auch ein Parameter zur Compliance-Beurteilung und Therapiesteuerung (96). Die Messung des eNO ist nach standardisierten Kriterien der American Thoracic Society heute mittels verschiedener Verfahren möglich.

Omega-3-Fettsäuren (n-3-Poly-unsaturated fatty acids; n3-PUFA) sind durch eine im Omega-3-Stellung gelegene Doppelbindung gekennzeichnet und weisen antiinflammatorische Effekte auf. Am Anfang der Synthese der entzündungsregulierenden Eicosanoide (Thromboxane, Prostaglandine und die oben beschriebenen Leukotriene) steht die Arachidonsäure, eine aus n6-PUFA gebildete mehrfach ungesättigte Fettsäure. Die gebildeten Mediatoren sind für einen großen Teil der proinflammatorischen Antwort der Zellen verantwortlich, die bei einer allergischen Entzündung eine Rolle spielen (60; 106).

In der Natur kommen die Omega-3-Fettsäuren vor allem in Fisch und Meeresfrüchten vor. Völker mit einem höheren Fischkonsum im Vergleich zur industrialisierten Population weisen eine geringere Prävalenz an Asthma auf. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Omega-3-Fettsäuren einen protektiven Effekt hinsichtlich der chronischen Entzündung bei Asthma bronchiale haben (42).

Der antiinflammatorische Effekt der n3-PUFA beruht darauf, dass sie ein Alternativsubstrat zur Arachidonsäure darstellen, aus der die proinflammatorischen Eicosanoide synthetisiert werden. Die protektive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren beruht daher am ehesten auf einer Modifikation des Leukotrien-Metabolismus. Die Effekte der n3-PUFA sind auch auf Substratebene messbar. Individuen mit großem n3-PUFA-Konsum haben in ihren Zellmembranen geringere Konzentrationen an Arachidonsäure (28; 18). Die n3-PUFAs Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure führen zu einer verminderten Produktion von Leukotrienen und Prostaglandinen (57; 28) und zu einer verminderten Produktion von inflammatorisch potenten Mediatoren (17).

Durch eine niedrig dosierte bronchiale Allergenprovokation lässt sich bei Patienten mit einem bekannten allergischen Asthma bronchiale eine Exposition gegenüber einem Umweltallergen simulieren (24). Im Gegensatz zu einer diagnostischen spezifischen Provokation kommt es bei der niedrig dosierten

Allergenprovokation zu keinem wesentlichen FEV1-Abfall. Entsprechend kann die niedrig dosierte Allergenprovokation wiederholt erfolgen, ohne dass der Patient klinisch beeinträchtigt wird. Die niedrig dosierte bronchiale Allergenprovokation eignet sich in Kombination mit dem eNO sehr gut, um den antientzündlichen Effekt einer Substanz gegenüber Plazebo zu verifizieren. Die erhobenen Werte sind nicht von der Mitarbeit des Patienten abhängig, so dass eine objektive Beurteilung der allergischen Entzündung möglich ist.

Bei dem diagnostischen Standardverfahren der spezifischen Provokation wird der Patient so lange mit dem zu testenden Allergen belastet bis es zu einem signifikanten FEV1 Abfall von mindestens 20% kommt. Nach der Bestimmung der PD20 auf das zu testende Allergen, errechnet man die Dosis, bei der es zu einer allergischen Entzündung ohne klinische Symptome kommt (PD5).

Die niedrig dosierte bronchiale Allergenprovokation als Modell zur Imitation eines Entzündungsreizes gepaart mit dem eNO als sensiblen Marker der bronchialen allergischen Entzündung erlaubt es auch schwach antiinflammatorische Substanzen (in diesem Fall n3-PUFA) hinsichtlich ihres Effektes zu überprüfen.

Zielsetzung

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss einer n3-PUFA Einnahme auf die bronchiale Entzündung von allergischen Asthmatikern. Als Meßparameter diente das eNO als sensibler Marker der Entzündung bei allergischen Asthmatikern.

Ziel dieser Arbeit war es vorrangig, den Verlauf und die Kinetik des eNO unter niedrig dosierter Allergenbelastung zu analysieren. Außerdem sollte untersucht werden, ob die Supplementation von n3-PUFA einen protektiven Effekt auf die bronchiale Entzündung unter kontinuierlicher Belastung mit einem spezifischen Allergen hatte.

- Wie ist der Verlauf des eNO im Laufe der Provokation unter Einnahme der n-3-PUFA im Vergleich zur Plazebogruppe?
- Wie ist die Kinetik des eNO in den zwei Gruppen während einer Substitution mit n-3-PUFA/ Plazebo und unter einer niedrig dosierten Allergen-Belastung?
- In wie weit üben die n3-PUFAs ihren antiinflammatorischen Einfluss aus? Wann wird der Entzündungsreiz zu stark, so dass n3-PUFAs ihre Wirkung verlieren?

Patienten, Material und Methoden

Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 46 Patienten mit episodischem Asthma (Grad 1 nach WHO/ GINA) und Hausstaubmilbenallergie gescreent. 16 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht, da die spezifische Provokation nicht zu dem geforderten Abfall der FEV₁ um 20% führte. 30 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen; die Personendaten können Tabelle 1 entnommen werden. Es wurden 16 weibliche und 14 männliche Patienten zwischen 18 und 30 Jahren (Mittelwert 24; Standardabweichung 2,1) in die Studie aufgenommen. Bei allen Patienten wurde die Allergie mittels Hauttest (Prick-Test) und im Blutserum mittels RAST nachgewiesen. Bei den Patienten wurde die Relevanz der Milbenallergie durch eine bronchiale Provokation (positiver Befund bei Abfall der FEV₁ um mindestens 20%) gesichert. Verwendet wurden die perenniale Allergene *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) und *Dermatophagoides farinae* (D2).

Aufgrund eines unzureichenden eNO-Anstiegs nach einer Woche niedrig-dosierter Allergenbelastung (V2 bis V6, Details siehe Kapitel 2.3. Studiendesign) wurden sieben Patienten aus der Studie ausgeschlossen (4 männlich, 3 weiblich; 3 aus der Verum- und 4 aus der Plazebo-Gruppe). Diese Patienten wurden als eNO-Non-Responder eingestuft.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Frankfurt genehmigt (siehe Anlage).

Tabelle 1; Patientendaten (Einzelwerte siehe Anhang)

	Verum	Plazebo
	[Mean±SD]	[Mean±SD]
Geschlecht	5 männlich 7 weiblich	5 männlich 6 weiblich
Alter [Jahre]	24 ± 2,5	23,7 ± 1,5
FEV₁ [% soll]	111,2 ± 12,5	105,8 ± 7,6
BHR (PD20) [mg][*]	0,6 ± 1,0	0,6 ± 0,8
Screening-Allergen- Dosis [U][*]	167,8 ± 180,1	300,5 ± 247,8
"Low-Dose" Allergen Dosis [U][†]	38,8 ± 42,9	56,6 ± 60,0
spez. IgE Milbe [IU/ml]	98,1 ± 114,0	58,2 ± 189,6

^{*} BHR- Bronchiale Hyperreagibilität.; PD20- Kumulierte Methacholindosis, bei der es zu einem Abfall der Einsekundenkapazität um 20% kam.

^{*} Errechnete Dosis, bei der es im Rahmen der Screeningprovokation zu einem Abfall der FEV₁ um 20% vom Ausgangswert kam.

[†] Mittels des Provokationsprotokolls ermittelte Dosis bei der es zu einem 5% Abfall der Einsekundenkapazität kommen sollte. Näheres zur Dosisfindung siehe Abschnitt 2.3.1.

Screening

Einschlußkriterien

- Sensibilisierung gegen *Dermatophagoides farinae* (D2) oder *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) im Prick- und im RAST-Test
- Asthma Grad 1 nach GINA
- keine regelmäßige Medikamenteneinnahme 6 Wochen vor Beginn und bis zur Beendigung der Studie
- Keine chronisch-entzündlichen Erkrankungen oder Blutungskrankheiten
- Alter zwischen 18 und 30 Jahren
- Anstieg des eNO auf asthmatypische Werte (>30 ppb) im Laufe der niedrig dosierten Allergenbelastung

Eine Monosensibilisierung gegen das Hausstaubmilbenallergen war erwünscht. In Einzelfällen wurden jedoch auch Patienten in die Studie eingeschlossen, die gegen weitere Allergene sensibilisiert waren. Voraussetzung war hier, dass die Patienten gegen Allergene sensibilisiert waren, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Relevanz hatten und so mit unserem Provokationsmodell nicht interferierten.

War der Prick-Test positiv, so wurde eine spezifische Provokation mit den oben genannten Allergenen (Allergen D2 oder D1 der Firma Allergopharma, Reinbek, gelöst in 0,9% Kochsalzlösung) durchgeführt. Um die Teilnahmebedingungen zu erfüllen, musste es im Verlauf der Provokation zu einem Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1) um mindestens 20% vom Ausgangswert kommen.

Ausschlusskriterien:

- Sensibilisierung gegen Allergene, die zu der Zeit der Studie ebenfalls zu einer allergischen Entzündung führen konnten (eNO > 30ppb als Basiswert, bei bestehender Sensibilisierung gegen saisonal relevante Allergene)
- Kein Abfall der Einsekundenkapazität während der Screeningprovokation (FEV₁-Abfall < 20% vom Ausgangswert)
- Unzureichender Anstieg des eNO nach der ersten Provokationswoche (kein signifikanter Anstieg in der ersten Provokationswoche im Vergleich zum eNO-Basiswert = NO-Non-Responder)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Akute Erkrankungen, insbesondere der oberen Atemwege bis zu sechs Wochen vor Beginn der Studie
- Gleichzeitige Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie

Studiendesign

Die Studie wurde von Mai 2004 bis zum Oktober 2004 im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Johann-Wolfgang-Goethe Universität durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, die Einteilung erfolgte doppelblind und wurde erst nach Beendigung der Studie entblindet. Gruppe A war die Verum-Gruppe, Gruppe B war die Plazebo-Gruppe. Den Patienten wurde über den Zeitraum von fünf Wochen einer von zwei unterschiedlichen Fettsäure-Cocktails verabreicht (Verum: reich an n3-PUFA, Plazebo: niedrige n3-PUFA Konzentration; Zusammensetzung siehe Tabelle 3). In den letzten zwei Wochen der Einnahme wurde täglich mit einer, anhand der Screeningprovokation ermittelten Dosis Hausstaubmilbenallergen (D1 oder D2; errechneter FEV₁-Abfall um 5%) provoziert, um die Patienten einem kontinuierlichen Entzündungsreiz auszusetzen.

Zu Beginn der Studie (Visite 1) bekamen die Patienten ihre Fettsäurekapseln für die ersten drei Wochen ausgehändigt. Es folgte eine dreiwöchige Aufsättigungsphase, in der die Patienten die Fettsäuren einnahmen. Bei Visite 2 bekamen die Patienten die Fettsäuren für die folgenden zwei Wochen ausgehändigt, des Weiteren wurde das erste Mal eine niedrig dosierte Allergenbelastung durchgeführt. Die Probanden wurden im Laufe dieser Woche an jedem Werktag (fünf Termine, Visite 2 bis Visite 6) mit einer niedrigen Dosis Allergen belastet. Visite 7 fand in der fünften Studienwoche statt. Auch in der Folgeweche wurden die Patienten an jedem Werktag mit einer niedrigen Dosis Allergen belastet (Visite 7 bis Visite 11). Im Einzelnen wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt (siehe auch Tabelle 2):

- **Methacholinprovokationen** an Visite 1, 2, 7 und 12. Zur Testung der bronchialen Reizempfindlichkeit.
- **Blutentnahmen** zu den Zeitpunkten Visite 1, 2, 7 und 12. Zu allen vier Visiten wurden ein Blutbild und die klinische Chemie als Sicherheitsparameter bestimmt. An den Visiten

1, 2 und 12 wurden zusätzlich noch Bestimmungen des spezifischen IgE, und der Konzentrationen der EPA und DHA im Plasma durchgeführt.

- **eNO** wurde zu jeder Visite durchgeführt, als individueller Basiswert dient der in der Screeningprovokation ermittelte Wert.
- **Sputum** wurde an Visite 1, 2 und 12 gewonnen. In den gewonnenen Proben wurde der Gehalt an eosinophilen Granulozyten gemessen.
- **Atemkondensat** wurde an den Visiten 1, 2 und 12 gewonnen, um die Konzentration an Wasserstoffperoxid sowie den Gehalt an Leukotrienen zu messen.
- **Eine komplette spezifische Allergenprovokation** wurde zur Screeningvisite durchgeführt.
- **Niedrig-dosierte Allergenbelastungen** wurden an den Visiten 2 bis 11 durchgeführt

Tabelle 2; Studiendesign

Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
	Mo	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Mo
Tag	-21	1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	15
	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO	eNO
	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁	FEV ₁
		Allergen*	Allergen	Allergen	Allergen	Allergen	Allergen	Allergen	Allergen	Allergen	Allergen	Allergen
	PD ₂₀ ‡	PD ₂₀					PD ₂₀					PD ₂₀
	EBC£	EBC										EBC
	Sputum	Sputum										Sputum
	Labor	Labor					Labor					Labor

* niedrig dosierte Allergenbelastung, die sich aus dem Resultat der Screeningprovokation errechnete (siehe Abschnitt 2.3.1)

‡ kumulierte Dosis an Methacholin, bei der es zu einem Abfall der Einsekundenkapazität um 20% kommt

£ Atemkondensat (exhaled breath condensate)

Provokationsmodell und Dosisfindung

An den Visiten 2 bis 11 wurden niedrig dosierte Allergenbelastungen durchgeführt. Die Allergendosis richtete sich nach der Dosis, bei der es zu einem Abfall der Einsekundenkapazität um 5% des Ausgangswertes in der spezifischen Provokation während der Screeningvisite kam (PD₅-Wert; Berechnung siehe Abbildung 1). Die Patienten wurden mit dem gleichen Allergen belastet, das auch während der Screeninguntersuchung benutzt wurde (Entweder D1 oder D2-Allergen der Firma Allergopharma, Reinbek, Deutschland).

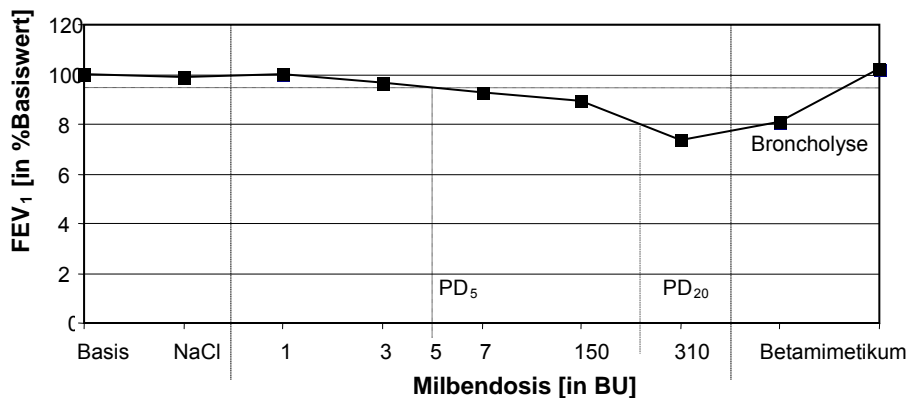


Abbildung 1; Ermittlung der Niederdosis (5% FEV₁-Abfall) [exemplarisch dargestellt für Pat. Nr. 13]

Die einzelnen Dosiswerte können dem Anhang entnommen werden. Als Dosis für die niedrig-dosierte Allergenbelastung wurde der Mittelwert der Stufen genommen zwischen denen es zum 5%-Abfall der Einsekundenkapazität (FEV₁) kam (Abbildung 1).

Nahrungsergänzung

Die Zusammensetzung der Kapseln ist Tabelle 3 zu entnehmen. Die Dauer der Einnahme betrug fünf Wochen. Pro Tag waren 10 Kapseln zu schlucken (fünf am Morgen und fünf am Abend), um eine gleichmäßige Aufsättigung im Blut zu gewährleisten. Das Verumpräparat enthielt einen Cocktail aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren bestehend aus Eicosapentaensäure (EPA), Stearinsäure (STA), Gammalinolensäure (GLA) und Docosahexaensäure (DHA). Die Dosierung von EPA betrug in der Verum-Gruppe 450 mg/d, die Dosierung von DHA betrug 180 mg/Tag. Die Placebokapseln enthielten nur einen sehr geringen Anteil an n3-PUFA.

Placebo und Verum-Kapseln waren äußerlich nicht zu unterscheiden.

Um die Compliance der Patienten sicherzustellen und um die Aufsättigung der Fettsäuren im Blut zu beurteilen, wurde an den Visiten 1, 2, 7 und 12 die Konzentration der eingenommenen Fettsäuren im Blutplasma gemessen.

Tabelle 3, Zusammensetzung der Fettkapseln

Fettsäure	Verum (mg/Kapsel)	Verum- Mischung (wt%)*	Plazebo (mg/Kapsel)	Plazebo (wt%)
SAFA ‡	24,50	7,00	105,00	30,00
MUFA ‡	136,50	39,00	164,50	47,00
C18:2 n6 (LA) ‡	45,50	13,00	49,00	14,00
C18:3 n3 (ALA) ‡	10,50	3,00	3,50	1,00
C18:3 n6 (GLA) ‡	10,50	3,00	0,00	0,00
C18:4 n3 (STA) ‡	8,75	2,50	0,00	0,00
C20:4 n6 (AA) ‡	1,05	0,30	0,00	0,00
C20:5 n3 (EPA) ‡	45,00	13,00	0,00	0,00
C22:6 n3 (DHA) ‡	18,00	5,00	0,00	0,00
PUFA ‡	147,00	42,00	52,50	15,00
Omega3/6	1,44		0,07	

* Anteil der jeweiligen Fettsäure am Gesamtgewicht der Kapsel

‡ SAFA: gesättigte Fettsäuren (saturated fatty acids), MUFA: einfach ungesättigte Fettsäuren (monounsaturated fatty acids), PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids), LA: Linolsäure, ALA: Linolensäure, GLA: Gammalinolensäure, STA: Stearinsäure, AA: Arachidonsäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure.

NO-Messung

Als Hauptparameter zur Beurteilung der allergischen Entzündung diente die Konzentration des exhalierten Stickstoffmonoxid (eNO). Die NO-Konzentration in der ausgeatmeten Luft wurde mit Hilfe eines Chemiluminescence analyzers (NIOX® Nitric Oxide Monitoring System, Aerocrine, Sweden) bestimmt. Das Gerät arbeitet mit NO-freier Luft (gefilterte Inhalationsluft), um eine Kontamination mit hohen NO-Werten in der Raumluft zu verhindern. Der Proband inhaliert bis zur totalen Lungenkapazität Luft aus dem Gerät und atmet langsam (10 Sekunden, ohne Absetzen des Mundstückes) in das Gerät zurück. Das System hält die Exhalation auf einem konstanten Fluss von 50 ml/sec. Der NO Wert wird entsprechend den ATS Kriterien berechnet, indem ein Plateau-Wert ermittelt wird (2).

Zeitpunkte der Messung

Die Messung wurde zu jeder Visite durchgeführt. Zu kurze Zeitabstände zwischen den spirometrischen Messungen können zu reduzierten NO-Werten führen (25). Aus diesem Grund wurde die Bestimmung des NO-Wertes vor den spirometrischen Untersuchungen durchgeführt.

Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden mittels des Programms SPSS für Windows® (SPSS Inc., Chicago Illinois USA) Version 11.0 und Microsoft Excel (Office 2000) ausgewertet. Als Lokalisationsmaß wurde der Mittelwert verwendet. Zur Ermittlung des Signifikanzniveaus wurden der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test) und der T-Test für unverbundene Stichproben verwendet. In der Publikation wurde die statistische Signifikanz mittels ANOVA errechnet (90)

Ergebnisse

Verlauf des eNO von der Screeningprovokation bis zum Beginn der niedrig-dosierten Allergenbelastung

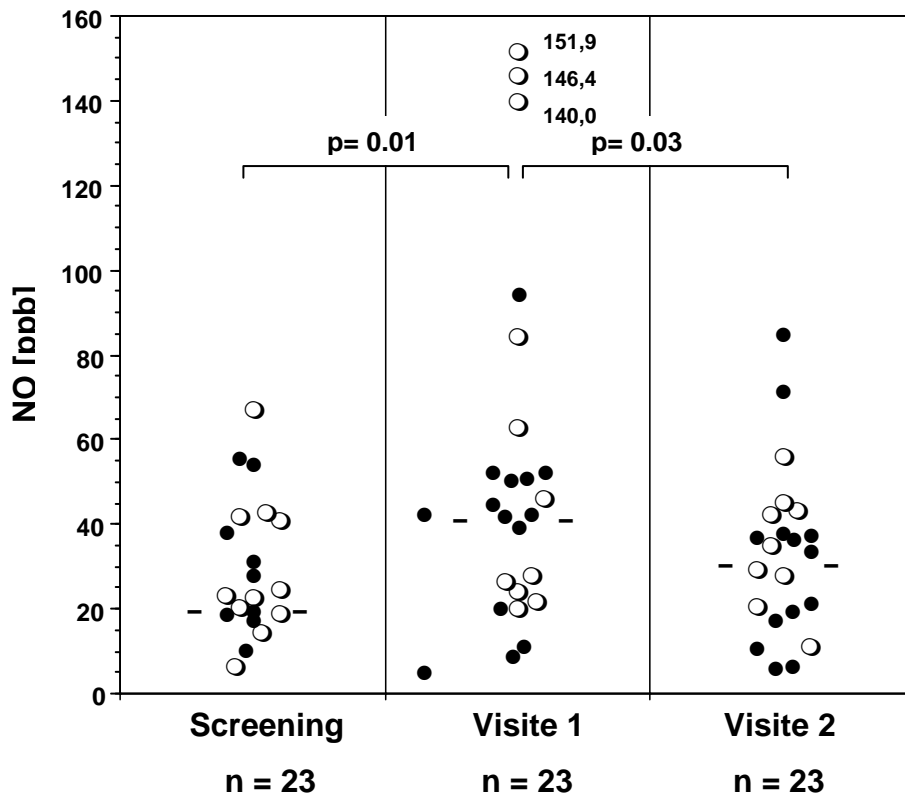


Abbildung 2: eNO-Absolutwerte an der Screening-Visite, an Visite 1 und an Visite 2. Patienten der Plazebo-Gruppe wurden als leere, Patienten aus der n3-PUFA-Gruppe wurden als ausgefüllte Kreise dargestellt.

Die Screeningprovokation führte zu einem Anstieg des eNO, der auch zu Beginn der Studie (4-7 Tage nach der Screeningprovokation) noch zu signifikant erhöhten eNO-Werten führte (siehe Abb. 2). Als individuelle eNO-Basiswerte wurden daher die bei der Screeningprovokation gewonnenen Werte genommen.

Zum Zeitpunkt V2, also mindestens vier Wochen nach der Screeningprovokation und drei Wochen nach der Beginn der Einnahme von n3-PUFA erreichten die eNO-Werte in der Verum-Gruppe schon fast wieder das Ausgangsniveau ($p = 0,78$), während

in der Plazebo-Gruppe noch eine leichte, aber nicht signifikante Erhöhung zu erkennen war ($p = 0,18$). Die Daten sind grafisch für beide Gruppen in Abb. 2 dargestellt ($p_{V0/V2}=0,46$).

Zum Zeitpunkt der Screeningvisite und zum Zeitpunkt Visite 2 unterschieden sich die absoluten eNO-Werte signifikant zu Visite 1, zusammengefasst für beide Gruppen (Abb. 2).

An Visite 2, drei Wochen nach der Screeningprovokation und nach drei Wochen Einnahme der Lipidkapseln lagen die absoluten eNO-Werte noch auf einem nicht signifikant unterschiedlichen Niveau zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,13$).

Verlauf des delta-eNO von der Screeningprovokation bis zum Beginn der niedrig-dosierten Allergenbelastung

Neben den Absolutwerten soll hier noch der Verlauf des Anstiegs des eNO beschrieben werden, es fällt auf, dass es nach einer dreiwöchigen Einnahme von n3-PUFA zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich des eNO-Verlaufs kam. Während zum Zeitpunkt V2 im Verhältnis zu V0 in der Plazebo-Gruppe (Mittelwert 11,3 ppb) ein Anstieg im Gegensatz zu den Basiswerten beobachtet werden konnte, blieben in der n3-PUFA-Gruppe (Mittelwert -2,1ppb) die Werte normal ($p=0,01$; siehe Abb. 3).

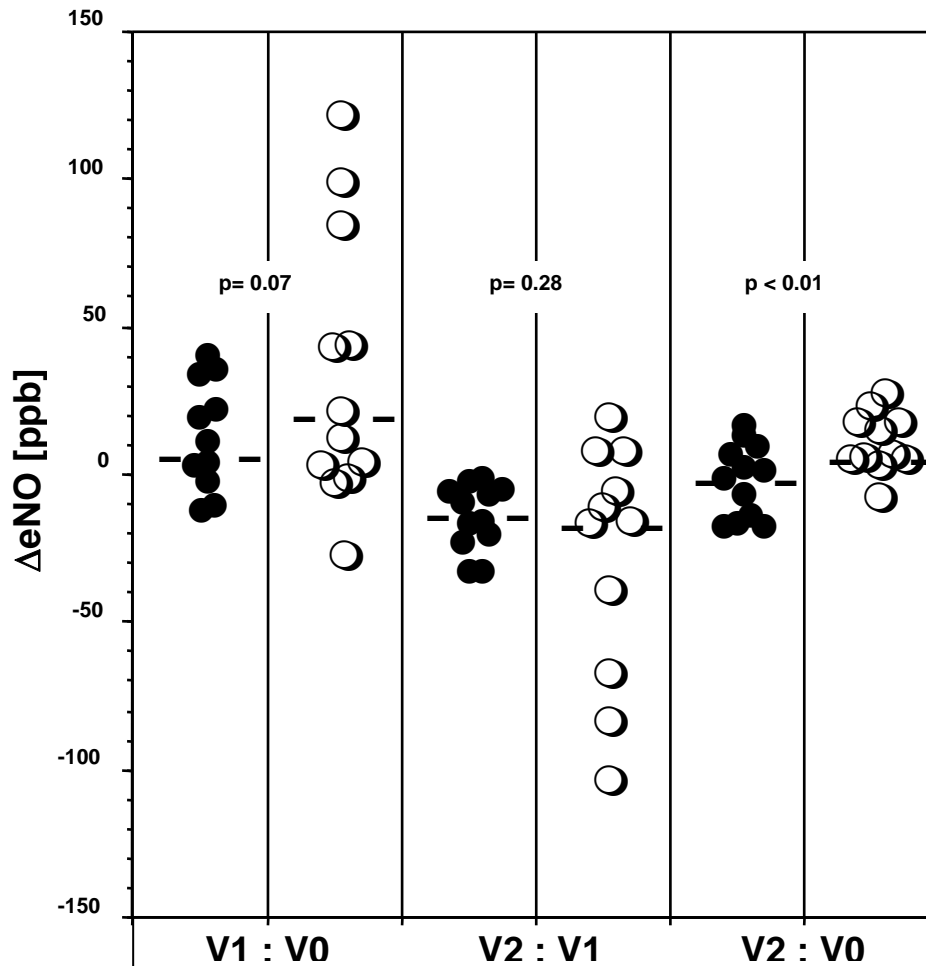


Abbildung 3, Verlauf des delta-eNO ab der Screening-Provokation bis zu Visite 2

Vergleich der NO-Absolutwerte n3-PUFA gegen Plazebo

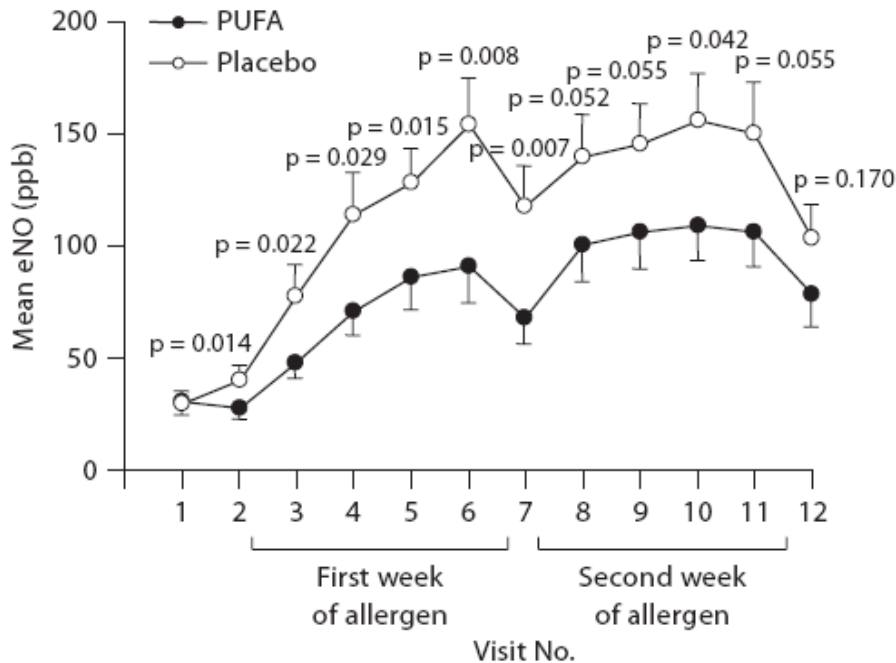


Abbildung 4; Verlauf der absoluten eNO-Werte in der ersten und in der zweiten Provokationswoche. Grafik nach (90), Statistik mittels ANOVA, Tabellen im Anhang ausgewertet mittels T-Test.

Zu Beginn der Studie (Screeninguntersuchung) existierte zwischen der Plazebo- und der Verum-Gruppe kein Unterschied in der Höhe des eNO ($p=0,96$). Zu Beginn der Fetteinnahme (V1) waren die absoluten eNO-Werte im Gegensatz zum Basiswert V0 noch signifikant erhöht ($p=0,01$ für alle Patienten). An Visite 2 waren die eNO-Absolutwerte abgesunken, es war jedoch immer noch eine Tendenz im Vergleich zu V0 erkennbar ($p=0,46$ für alle Patienten, siehe Abb. 2).

Die Werte unterschieden sich in der Plazebo-Gruppe schon nach V2 (erste niedrig-dosierte Allergenbelastung) signifikant zum eNO-Basiswert (Screening) und behielten ihr signifikantes Niveau im Laufe der Provokationen bei. In der Verum-Gruppe kam es nach

der zweiten niedrig-dosierten-Allergenbelastung (V3) zu einem signifikanten Unterschied, auch hier wurde der Unterschied bis zum Ende der Studie beibehalten (Werte siehe Tabelle 6 im Anhang).

Während den niedrig-dosierten Allergenbelastungen kam zu einem Anstieg des eNO in beiden Gruppen. Der Anstieg in der Plazebo-Gruppe erfolgte schneller als in der Verum-Gruppe. Zu Visite 6 und Visite 7, dem letzten Tag der ersten Woche mit niedrig-dosierter Allergenbelastung und dem ersten Tag der zweiten Woche mit niedrig-dosierter Allergenbelastung, bestand ein signifikanter Unterschied der Absolutwerte zwischen der Plazebo und der Verum-Gruppe (Visite 6 Mittelwert Plazebo $153,7 \pm 21,1$ ppb, n3-PUFA $91,8 \pm 16,7$ ppb; $p = 0,03$ und Visite 7 Mittelwert Plazebo $117,4 \pm 18,8$ ppb, n3-PUFA $68,1 \pm 11,4$ ppb $p = 0,03$; siehe Abb. 4). An den Visiten 8 bis 14 kam es zu keinen signifikant unterschiedlichen Werten zwischen der Plazebo- und der Verum-Gruppe mehr.

Delta-eNO- Kinetik in Woche 1 und in Woche 2 der niedrig-dosierten Allergenbelastung

Im Weiteren hat uns die Kinetik des eNO-Anstiegs interessiert. Es fällt auf, dass in der ersten Woche der niedrig-dosierten-Allergenbelastung das eNO steil anstieg, während es in der zweiten Woche ein Plateau erreichte.

Aus diesem Grunde wurden im Folgenden die Veränderungen des eNO vom Ausgangswert (Delta-eNO) miteinander verglichen. In beiden Gruppen kam es hinsichtlich der Absolutwerte zu signifikant erhöhten Werten im Gegensatz zum Basiswert. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Anstiegs sind in der ersten Woche schnell und steil. In der zweiten Woche erfolgte der Anstieg langsamer und erreichte ein Plateau. Es kam zu keinen signifikanten Unterschieden mehr hinsichtlich des Anstiegs der NO-Werte. Abbildung 5 sind die Daten zur ersten Woche zu entnehmen, exemplarisch sind hier die Delta-eNO-Werte der Visiten 2 und 3 der ersten Woche dargestellt. In der Verum-Gruppe erfolgte der Anstieg langsamer als in der Plazebo-Gruppe. In der zweiten Woche war kaum noch ein Unterschied in der Geschwindigkeit des

Anstiegs zwischen Plazebo- und Verum-Gruppe zu erkennen. Der Anstieg war konstant, während die Absolutwerte auf einem unterschiedlich hohen, wenn auch nicht signifikant unterschiedlichen Niveau lagen.

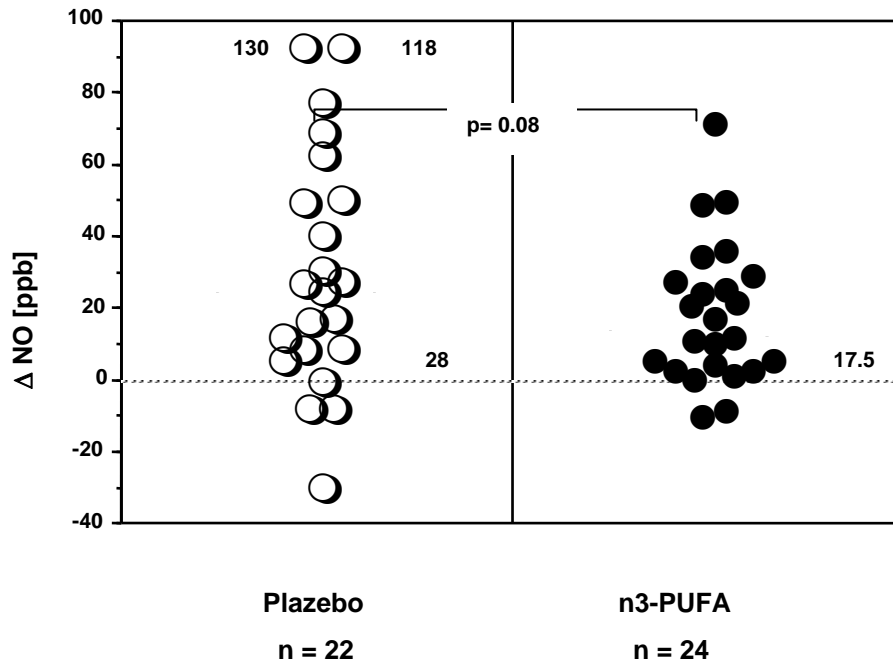


Abbildung 5; Vergleich der delta-eNO Werte an Visite 2 und Visite 3 mit niedrig-dosierter Allergenbelastung in Woche 1

Der mittlere Anstieg des eNO in der ersten Woche lag in der Plazebo-Gruppe bei 30,8 ppb, in der n3-PUFA-Gruppe lag er lediglich bei 15,8 ppb. Grundlage dieser Berechnung waren die Mittelwerte des Anstiegs an den Studientagen V3, V4, V5 und V6 (siehe Tabelle 8 im Anhang).

In der zweiten Woche lag der Anstieg des eNO in der Plazebo-Gruppe im Mittel bei 11,0 ppb und in der n3-PUFA-Gruppe bei 10,2 ppb. Grundlage der Berechnung dieser Werte waren die Mittelwerte des Anstiegs an den Visiten 8, 9, 10 und 11 (siehe Tabelle 9 im Anhang).

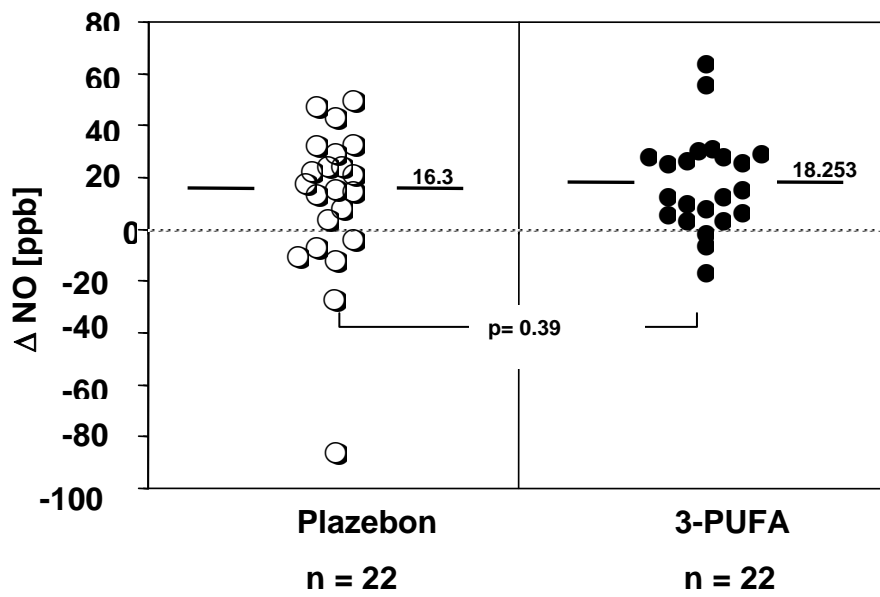


Abbildung 6; Vergleich der delta-eNO Werte an den ersten beiden Tagen mit niedrig-dosierter Allergenbelastung in Woche 2 exemplarisch für V7 und V8. (Eigener Entwurf)

Konzentration der Eicosapentaensäure im Blutplasma

Zur Kontrolle der Compliance der Patienten und um sicherzugehen, dass die eingenommenen Fettsäuren auch sicher von den Probanden resorbiert wurden, haben wir die Konzentration der Eicosapentaensäure im Verlauf der Studie gemessen. Die Ergebnisse zeigt Abb. 36.

Im Plasma waren zu jedem Zeitpunkt der Messung signifikante Unterschiede zu erkennen. In den Erythrozyten kam es zu Visite 7 zu einem signifikanten Unterschied zwischen der Plazebo und der Verum-Gruppe. So kann man davon ausgehen, dass die Patienten regelmäßig die Kapseln einnahmen.

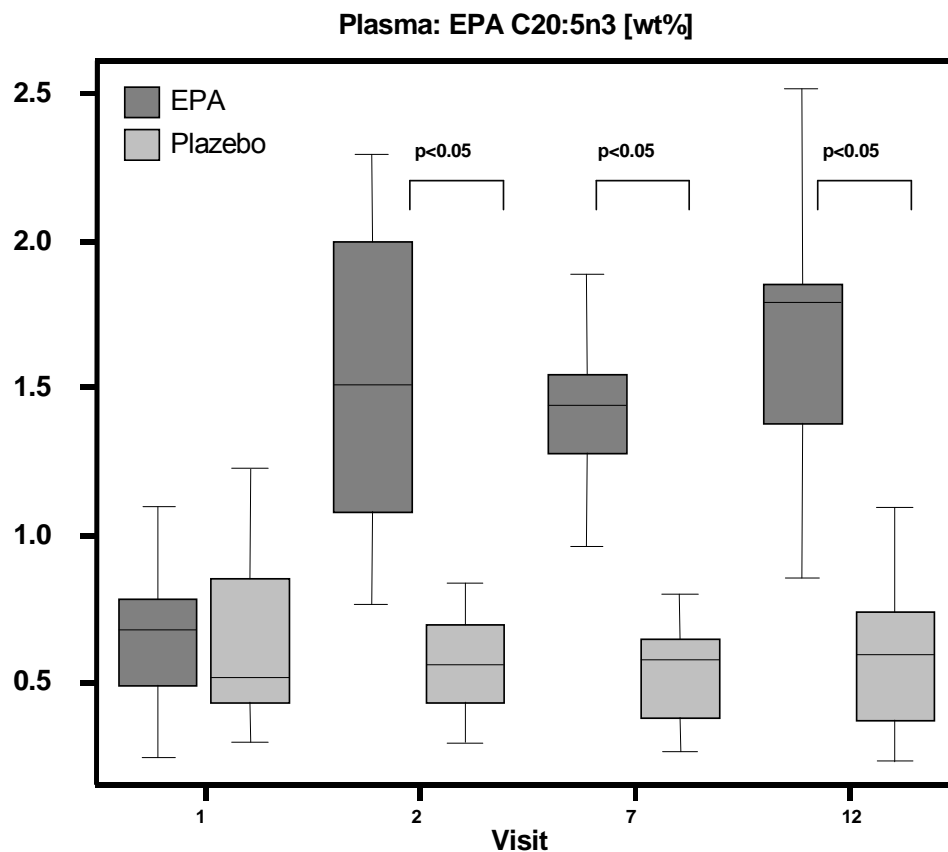


Abbildung 7; Fettsäurenkonzentration im Plasma (Grafik: Numico, Friedrichsdorf)

Diskussion

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, deren Prävalenz in den westlichen, industrialisierten Ländern schon seit langem, in den Entwicklungsländern seit neuestem stetig zunimmt (9). Ein Großteil der Patienten leidet unter episodischem Asthma und nimmt nur Beta-2-Mimetika bei Bedarf. Ab Schweregrad II werden zur Kontrolle der chronischen Atemwegsentzündung inhalierbare Glucocorticoide und Leukotrien-Rezeptorantagonisten eingesetzt (15). Es handelt sich hierbei um eine antientzündliche Therapie, die jedoch nicht zur Heilung der Patienten führt und potentielle Nebenwirkungen aufweist. Eine nicht medikamentöse Therapie wäre für viele Patienten eine interessante Alternative (102).

Das pathophysiologische Korrelat des Asthma bronchiale stellt die chronische Entzündung der kleinen Atemwege dar (16). Kennzeichnend sind hier vor allem eine Infiltration von eosinophilen Granulozyten und T-Zellen, eine bronchiale Hyperreagibilität sowie eine vermehrte Produktion von eNO. (3). Diese chronische Entzündung ist sensibel auf Glucocorticoide (26). Das Ansprechen der Therapie mit Glucocorticoiden (als Parademedikament für eine antiinflammatorische Therapie) lässt sich mittels unterschiedlicher Methoden nachweisen. Verschiedene Methoden wurden zum Monitoring der der Glucocorticoid-Therapie benutzt:

1. Symptomkontrolle
2. Messung der eosinophilen Entzündung im Sputum
3. Messung der bronchialen Hyperreagibilität
4. Messung des eNO

Zur Symptomkontrolle stehen eine Reihe von Hilfsmitteln zur Verfügung. Zum einen besteht die Möglichkeit über eine kontinuierliche Messung des Peak-Expiratory-Flow (Peak-Flow, PEF) eine Verengung der Atemwege frühzeitig zu erkennen (58),

zum anderen kann mittels standardisierter Fragebögen ein Kontrollverlust des Asthma bronchiale frühzeitig erkannt werden (58). Die Compliance ist aber eher dürftig, so dass eine Verschlechterung erst spät bemerkt wird und eine Beurteilung der Kontrolle des Asthma bronchiale nur schwer möglich ist.

Die Messung der eosinophilen Entzündung im Sputum zur Therapiesteuerung war erfolgreich (30; 76; 48; 61), ist aber aufgrund des enormen Zeitaufwandes kein praktikables Verfahren in der täglichen Praxis. Dies trifft auch für die regelmäßige Messung der BHR mittels des Methacholintestes zu. Zusätzlich fühlen sich viele Patienten zu stark belastet (100; 110).

Im Gegensatz hierzu ist die Beurteilung des eNO nicht invasiv und einfach durchzuführen (99; 97; 110; 61; 12). Es lies sich eine gute Korrelation des eNO zur eosinophilen Entzündung der Atemwege nachweisen (76). Besonders bei Patienten mit allergischem Asthma ist die Höhe des eNO stark mit der eosinophilen und damit allergischen Entzündung der Atemwege korreliert. Dies gilt zum einen für die BAL (63; 117; 114) und zum anderen für den Anteil eosinophiler Granulozyten in Biopsiepräparaten (62; 109; 81).

In der so genannten Spät-Phase-Reaktion (LAR= late asthmatic response) nach Allergenkontakt kommt es zu einem Einwandern von Entzündungszellen in die Mukosa der Bronchien, dies ist das pathologische Korrelat der dualen Reaktion nach einem Kontakt mit einem Allergen, wahrscheinlich hat diese LAR einen großen Anteil an der Beobachtung, dass es 24h nach Kontakt mit einem Allergen zu einem signifikantem Anstieg des eNO kommt (52). Auch wenn die LAR klinisch nicht deutlich zu beobachten ist, kommt es in dem angegebenen Zeitraum zu einem spezifischen Fortschreiten der allergischen Entzündung.

Neben den Symptomen oder der in-vitro-Beobachtung von Zellen im Sputum, im Blut oder Zellbestandteilen im Blut (u.a. ECP) zeigte sich auch eine gute Korrelation zwischen der Höhe des eNO,

dessen ansprechen auf eine antiinflammatorische Therapie und den Befunden aus Biopsien hinsichtlich typischer allergisch asthmatischer Veränderungen (62; 109). Die Inhalation von Glucocorticoiden führt zu einer Suppression des eNO schon nach eins bis zwei Tagen (29; 11; 77). Über einen Zeitraum von mehreren Wochen sinkt das eNO noch weiter (54). Verantwortlich für diesen Effekt ist wohl eine Inhibition von NFκB (95; 56; 75; 20). Smith et al. konnten nachweisen, dass die Therapiestrategie das eNO auf einen Wert von ca. 15 ppb einzustellen zu einer besseren Symptomkontrolle bei weniger Cortisonbedarf führte (98). Dies konnte jedoch nicht von allen Autoren bestätigt werden, Khalili et al. und Nishio et al. (51; 74) zeigten, dass die Einstellung der Therapie hinsichtlich eines bestimmten eNO-Wertes keine wesentlichen Vorteile zeigte. Diese Diskrepanz erklärt sich vermutlich durch eine unterschiedliche Auswahl von Patienten mit und ohne Allergien. Das eNO ist demnach ein sensibler und bei jungen Erwachsenen leicht ermittelbarer Marker, der die allergische Entzündung in den Atemwegen von allergischen Asthmatikern gut nachzeichnet. Da die Bedeutung des eNO bei der allergischen Entzündung gut belegt ist, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, in einem bronchialen Provokationsmodell den Anstieg des eNO nach Milbenbelastung zu analysieren und die Frage zu beantworten, ob die Supplementation von n3-PUFA einen protektiven Effekt auf die bronchiale Entzündung bzw. den eNO-Anstieg aufweist.

Die positive Wirkung von n3-PUFA auf die Atemwege wurde schon 1987 von Horrobin beschrieben. Horrobin stellte anhand epidemiologischer Daten fest, dass das Asthma bronchiale eine geringere Inzidenz und Prävalenz bei Eskimos aufwies. Er führte dies auf einen erhöhten Fischkonsum und einen dadurch veränderten Metabolismus der proinflammatorischen Lipidmediatoren zurück (42). Die Studienlage zur antiinflammatorischen Wirkung von Fischölen wird allerdings kontrovers diskutiert (89; 116). In der Regel zeigt sich in den

Metaanalysen der Cochrane Library und der AHRQ, dass sich in der Regel kein positiver Effekt auf die Klinik und die Symptome des Asthma bronchiale. Im Gegensatz hierzu konnten viele Studien einen antientzündlichen Effekt der n3-PUFA nachweisen. Ziel unserer Studie war es zu prüfen, ob n3-PUFA einen messbaren positiven Einfluss auf die allergische Entzündung beim Asthma bronchiale aufweisen.

Im Rahmen der Studie wurde bei den Patienten zunächst eine Allergenprovokation mit Milbenallergen durchgeführt. Wie erwartet kam es zu einem signifikanten Anstieg des eNO (siehe Abb. 2). Dieser eNO-Anstieg war auch während der Aufsättigungsphase mit n3-PUFA (3-7 Tage nach der spezifischen Screening-Provokation) noch nachweisbar. Ein Anstieg des eNO wurde auch in anderen Untersuchungen nach Allergenprovokation (76; 84; 52; 80) oder im Rahmen einer Verschlechterung der Klinik bei Asthmatikern festgestellt (22). Die allergische Entzündung, die durch die spezifische Provokation ausgelöst wurde war demnach zu Beginn der Einnahme der n3-PUFA noch nicht abgeklungen. In der Literatur findet man zu diesem Thema einige Studien die gezeigt haben, dass sich nach einer Provokation mit einem spezifischem Allergen die Atemwege im Sinne einer allergischen Entzündung verändern (44), man findet jedoch keinen Aufschluss über die Dauer dieser Entzündung und wann bzw. ob es nach der allergischen Provokation zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome bzw. Auflösung der Entzündung gekommen ist. In einer eigenen Untersuchung (Dissertation von Herrn Michael Scheel) konnten wir in einer regelmäßigen eNO-Messung über 14 Tage nach Allergenprovokation eine Normalisierung der eNO Werte im Durchschnitt erst nach dem 12. Tag erkennen.

Die Patienten der n3-PUFA-Gruppe bekamen täglich 450 mg EPA und 180 mg DHA, das entspricht einer n3-PUFA-Einnahme von 630 mg am Tag. An den Zeitpunkten V1, V2 und V14 wurde das

Blut auf den Gehalt der beiden Fettsäuren untersucht. Zu den Zeitpunkten V2 und V14 konnten signifikant unterschiedliche Werte zwischen den beiden Gruppen gemessen werden. Diese Werte zeigen, dass die Patienten die gegebenen Kapseln wirklich einnahmen und dass die Fette in der n3-PUFA-Gruppe in die Erythrozytenmembran eingebaut wurden. Im Vergleich zu anderen Studien, in denen der Effekt von n3-PUFA auf Asthma bronchiale mit pharmakologischen Dosen untersucht wurde, verwendeten wir verhältnismäßig niedrig dosiertes n3-PUFA (<1g/Tag) im Sinne einer echten Nahrungsergänzung. Details hinsichtlich dieser Studien können Tabelle 4 entnommen werden. In der vorliegenden Studie wurden mit 630 mg relativ niedrige Dosen verwendet im Gegensatz zu vielen anderen Studien die einen Effekt der n3-PUFA nachweisen konnten (>1g/Tag). Eine hochdosierte Einnahme der Fettsäuren wurde als eine Einnahme von über einem Gramm pro Tag bezeichnet. Diese Menge an n3-PUFA ist jedoch selbst mit einer sehr fischreichen Ernährung nicht ohne eine zusätzliche Supplementierung anzunehmen. Es konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine höhere Dosierung der n3-PUFA der Low-Dose-Einnahme überlegen ist (7. 55, 105). Der früheste Effekt der durch die Einnahme der n3-PUFA ausgelöst wird ist wohl eine Änderung der Konzentration der Fettzusammensetzung in den Blutzellen (Erythrozyten und Leukozyten) wie es in die vorliegende Studie gezeigt wurde. Um den detaillierten Einfluss der Fettsäuren auf die klinischen Symptome der Patienten zu untersuchen, ist auch eine detaillierte Auswahl und Beobachtung der Patienten erforderlich, vor allem hinsichtlich Lebensgewohnheiten und Ausmaß der Einnahme weiterer Fettsäuren. Ein weiterer Gesichtspunkt der nicht außer acht gelassen werden sollte, ist die chemische Zusammensetzung der Fettsäuren. Es hat sich erwiesen, dass eine Einnahme der n3-PUFA in Form von Triglyceriden zu einem geringeren Anstieg der n3-PUFA-Spiegel im Blut führte als die Einnahme der n3-PUFA-Fettsäuren als Ethylester (87).

Nach einer dreiwöchigen Einnahme von n3-PUFA kam es in der Verum-Gruppe zu einer stärkeren Reduktion des eNO als in der Plazebo-Gruppe. Die Absolutwerte des eNO zeigten allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die relativen Werte (delta-eNO) zeigten jedoch in der n3-PUFA-Gruppe sogar einen signifikanten Rückgang der Entzündung auf einen Wert der unter dem durchschnittlichen Ausgangswert lag (Siehe Abb. 3). In der Plazebo-Gruppe war hingegen ein Anstieg des eNO im Gegensatz zum Ausgangswert zu verzeichnen. Dies lässt die These zu, dass es durch die Gabe von n3-PUFA zu einer schnelleren Erholung der Atemwege, nach einer starken Allergenbelastung kommt. Nach der dreiwöchigen Supplementierungsphase wurde eine zweiwöchige niedrig-dosierte-Allergenbelastung als „Proof of concept“ angeschlossen. Direkt nach Beginn der niedrig-dosierten-Allergenbelastung kam es zu einem Anstieg des eNO in beiden Gruppen. In der Plazebo-Gruppe unterschied sich die Höhe des eNO schon nach der ersten Provokation signifikant zu den am Beginn der Studie erhobenen Basisdaten, in der Verum-Gruppe kam es erst nach zwei Visiten zu einem signifikanten Unterschied (siehe Abb. 4). Es ist jedoch die Frage, ob der frühe signifikante Unterschied in der Plazebo-Gruppe auf die noch erhöhten eNO-Werte, von der Screening-Provokation zurückzuführen ist. Das eNO unterschied sich in der Plazebo-Gruppe ab der ersten niedrig-dosierten Allergenbelastung und in der n3-PUFA-Gruppe ab der zweiten niedrig-dosierten Allergenbelastung über die komplette Studie signifikant vom Basiswert. Dies zeigt, dass das eNO ein sehr sensibler Marker der allergischen Entzündung bei niedrig-dosierter Allergenbelastung ist (44).

In der ersten Woche der niedrig dosierten Allergenprovokation kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des eNO in beiden Gruppen, allerdings erfolgte in der Plazebo-Gruppe der Anstieg

schneller und höher als in der n3-PUFA-Gruppe. An allen Tagen, besonders bei V5 und V6 (letzter Tag der ersten Woche und erster Tag der zweiten Woche mit niedrig dosierter Allergen-Belastung) bestanden signifikante Unterschiede im eNO. Eine protektive antientzündliche Wirkung der n3-PUFA ist eindeutig nachweisbar. Auch in der zweiten Woche war ein signifikanter Unterschied des eNO nachweisbar. Das Tempo des Anstiegs glich sich jedoch in den beiden Gruppen an. Die Kurven verliefen parallel. Der hier beobachtete Effekt lässt sich vielleicht so erklären, dass es durch die wiederholte Allergenstimulation der Atemwege zu keiner weiteren Zunahme der allergischen Entzündung kam. Eine allergische Entzündung wird demnach durch die n3-PUFA nur verhindert, wenn der exogene proinflammatorische Reiz eine gewisse Schwelle nicht überschreitet. Ab welcher Reizstärke die antiinflammatorische Wirkung der n3-PUFA nachlässt ist bis heute nicht definiert.

Auf welche Weise die n3-PUFA ihren antiinflammatorischen Effekt auslösen ist noch nicht vollständig geklärt. Zum einen kommt es durch den Überschuss an n3-PUFA im Verhältnis zu n6-PUFA zu einer verminderten Synthese der proinflammatorischen Eicosanoide die aus den n6-PUFA gebildet werden (67; 70; 46; 69). Bei den proinflammatorischen Eicosanoiden handelt es sich vorwiegend um die Leukotriene und eine spezielle Untergruppe, die Cysteinyl-Leukotriene sowie um bestimmte Prostaglandine (PGE₂) (71). Die Leukotriene (insbesondere die Cysteinyl-Leukotriene LTC₄, LTD₄ und LTE₄) haben erwiesenermaßen einen proinflammatorischen Effekt, der sich vor allem in einer Bronchokonstriktion widerspiegelt, sie zeichnen sich vor allem für die allergische Spätreaktion verantwortlich (85). Zum direkten Einfluss der Leukotriene auf die Höhe des eNO liegen keine Daten vor, es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Antagonisierung des Leukotrienrezeptors mittels Montelukast neben einer klinischen Verbesserung auch zu einer Verminderung des eNO führt (103).

Darüber hinaus konnten Shen et al und Komatsu et al. nachweisen dass eine Beeinflussung der iNO-Synthase durch n3-PUFA stattfindet. Auf molekularer Ebene fand sich eine direkte Beeinflussung des iNOS-Stoffwechselweges, sowie eine Herunterregulierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB (95; 56; 75; 20). In unserer Studie konnte ein antiinflammatorischer Effekt eindeutig nachgewiesen werden. Möglicherweise lässt sich dieser protektive Effekt auch durch eine neue Klasse von Lipidmediatoren erklären die 2006 das erste Mal von Levy et al. im Zusammenhang mit Asthma bronchiale beschrieben wurden (59). Es handelt sich hierbei um lokale Lipidmediatoren die als Resolvine und Protektine bezeichnet werden (92; 93). Ausgangssubstrat für die genannten Mediatoren sind vor allem die Eicosapenatensäuren und die Docosahexaensäure. Speziell dem Protectin D1, einem Derivat der DHA, wird eine starke antiinflammatorische und immunmodulierende Wirkung zugeschrieben (59). War man früher der Ansicht, dass die Abheilung einer Entzündung eher ein passiver Prozess, nach Beendigung eines proinflammatorischen Reizes war, so geht heute die Meinung immer mehr in die Richtung, dass es sich hierbei um einen aktiven Prozess handelt, bei dem die Protektine und Resolvine einen großen Anteil haben (37). Die Rolle dieser neuen Klasse von Lipidmediatoren im Rahmen der allergischen Entzündung der Atemwege ist bis heute weitestgehend unerforscht, bei anderen Erkrankungen wurde ein positiver Effekt dieser Mediatoren auf das entzündliche Geschehen zweifelsfrei nachgewiesen. So konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von DHA und EPA mit einem Statin zu einer verminderten endogenen Synthese von Triglyceriden führen (23). Dieser Effekt wird sich vor allem bei Patienten mit Zustand nach einem Herzinfarkt als Sekundärprophylaxe eingesetzt (113). Jedoch wurden in den oben genannten Studien die n3-PUFA in einer pharmakologischen Dosis (bis zu 4 g/Tag) gegeben um den angegebenen Effekt zu erreichen. In einer weiteren Studie wurde

der positive Einfluss der n3-PUFA in Kombination mit Pflanzensterolen bei Patienten mit einer Hyperlipidämie untersucht auch hier zeigte sich ein positiver Effekt auf die systemische Entzündung und damit auf das kardiovaskuläre Risiko (65; 66). Zusammengefasst ist die Bedeutung der n3-PUFA zur Senkung der Triglyceride und zur Sekundärprävention des Herzinfarkts auf Evidenzniveau A nachgewiesen und erstmals medizinisch verordnungsfähig. Bei weiteren antientzündlichen Erkrankungen wurden protektive Effekte der n3-PUFA ebenfalls nachgewiesen: So hemmen die Resolvine und Protektine den Abbau des Knochens im Rahmen einer Periodontitis (35; 36). Eine chemisch induzierte Peritonitis bei Mäusen wurde durch die Resolvine und Protektine hinsichtlich der Abheilung positiv beeinflusst (10; 41; 91; 5; 104; 4). Die pathologische Neovaskularisation der Retina konnte ebenfalls durch n3-PUFA positiv beeinflusst werden, der Effekt wurde hauptsächlich den Protektinen und Resolvinen zugeschrieben (21). Eine experimentell induzierte Colitis bei Mäusen konnte durch eine vermehrte, endogene Synthese der Resolvine und Protektine abgeschwächt werden, außerdem kam es zu einer verminderten Synthese von proinflammatorischen Zytokinen (43, 6; 20). Des Weiteren konnte in einer Studie mit transgenen Mäusen, die eine verstärkte endogene Produktion von n3-PUFA Mediatoren vorweisen, neben einer schnelleren Abheilung der Colitis auch ein anti-neoplastischer Effekt von n3-PUFA gezeigt werden (49; 75). Auch beim Menschen wurden erste positive Effekte bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen (45). Ein weiterer vermuteter Mechanismus über welchen die n3-PUFA ihren antiinflammatorischen Effekt ausüben ist die Veränderung der Zusammensetzung und dadurch induzierte Anergie der Immunzellen. Shaikh et al. untersuchten hinsichtlich dieser Hypothese vor allem die antigen-präsentierenden-Zellen und äußerten hier auch die Vermutung, dass es durch den immunsupprimierenden Effekt der n3-PUFA zu einer verminderten Abwehr gegen Krankheitserreger kommen könnte (94) ein

immunsupprimierender Effekt beim Menschen, im Sinne einer verstärkten Infektionsgefahr, lies sich jedoch bisher nicht nachweisen.

Die Literatur zum Thema n3-PUFA und Asthma zeigt, dass Omega-3-Fettsäuren, wenn überhaupt nur einen schwacher antiinflammatorischen Effekt zugetraut wird. Ein Cochrane-Review von 2002 kam nicht zu dem Ergebnis das sich durch eine an Fisch reiche Diät die asthmatischen Symptome besserten (116). Der Evidence Report der Amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality konnte ebenfalls nicht zu dem Ergebnis gelangen, dass n3-PUFA einen gesicherten positiven Effekt auf die Klinik des Asthma bronchiale haben (89). Vor allem der Einfluss der n3-PUFA auf die Konzentration der Lipidmediatoren oder auf andere inflammatorische Mediatoren wurde untersucht. TNF α wurde von Hodge et al. in einer Studie untersucht, er kam zu dem Ergebnis, dass die Produktion der von TNF α durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren positiv beeinflusst werden konnte (39). In einer relativ großen Anzahl von Studien wurde der Einfluss der n3-PUFA auf die Lipidmediatoren untersucht, es handelte sich jedoch in der Regel nicht um randomisierte kontrollierte Studien, so dass die Aussage der Studien der Metaanalyse nicht standgehalten hat (34, 64, 8, 101, 55, 79, 14, 83, 78). Ein Einfluss wurde vor allem auf die Konzentration des LTC₄ und die leukozytäre Chemotaxis gefunden (8, 55, 79, 78). Mickleborough et al. untersuchten den Einfluss von n3-PUFA auf die anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion (EIB) und kam zu dem Ergebnis, dass die Konzentration der proinflammatorischen Zytokine signifikant vermindert wurde, untersucht wurden hier LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, TNF α , IL-1 β und PGD₂ die Konzentration von LTB₅, als antiinflammatorisches Eicosanoid stieg signifikant an (69; 70; 68). Hodge et al. konnten in einer Studie mit Kindern feststellen das ein früher regelmäßiger Konsum von Fisch in der Kindheit zu einer Verbesserung der Entwicklung des Asthmas führte (40), in einer

weiteren Untersuchung konnte zwar eine Abnahme von proinflammatorischen Zytokinen festgestellt werden, jedoch kam es zu keiner Besserung der klinischen Symptomatik (39). In einer kleinen Studie mit drei Patienten mit schwerer Salicylatintoleranz konnte eine fast vollständige Besserung der Symptome beobachtet werden, nachdem die Patienten 6-8 Wochen mit 10g n3-PUFA reichem Fischöl täglich behandelt wurden (38). Trotz dem abschließenden Ergebnis der beiden Meta-Analysen wurden in beiden Arbeiten Studien berücksichtigt, in denen es durch die Einnahme von n3-PUFA zu einer Besserung der klinischen Symptomatik des Asthma bronchiale kam. Die in der vorliegenden Studie erhobenen klinischen Daten können der Arbeit von Patrick-Carsten Sommerer entnommen werden. Das Ausmaß der Entzündung, speziell des eNO wurde in den vorliegenden Meta-Analysen nicht beschrieben. So das dieser leichte antiinflammatorische Effekt in den untersuchten Studien wohl nicht berücksichtigt wurde oder werden konnte. Trotz der letztendlichen Meinung der beiden hier angegebenen Meta-Analysen lässt sich ein Effekt der n3-PUFA auf die Inflammation der Atemwege nicht wegdiskutieren, auch in unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Plazebo- und der n3-PUFA-Gruppe gezeigt werden. Tabelle 4 zeigt eine Reihe von Studien, die den Einfluss von n3-PUFA auf Patienten mit Asthma bronchiale beurteilen. Ein positiver Effekt der n3-PUFA auf molekularer Entzündungsebene ist inzwischen nachgewiesen, der Effekt auf die klinischen Parameter ist hinsichtlich des Asthma bronchiale weiterhin Zweifelhaft. Im kardiologischen Bereich konnte der positive Effekt der n3-PUFA inzwischen auch zweifelsfrei nachgewiesen werden, so dass die n3-PUFA inzwischen sogar in den Leitlinien zur Sekundärprophylaxe nach einem Myokardinfarkt sowie zur zusätzlichen Einnahme bei Herzinsuffizienz empfohlen werden (1, 31, 87, 108). Die Studien die diesen Empfehlungen zu Grunde liegen wurden mit einer Patientenzahl von ca. 3500 Patienten pro Arm (n3-PUFA vs. Plazebo) (31) bzw. ca. 3000

Patienten pro Arm (vierarmige Studie mit n3-PUFA; n3-PUFA+Vitamin E, Vitamin E und Plazebo) (1) durchgeführt. Eine Studie mit einer ähnlichen Probandenzahl mit allergischen Asthmatikern würde womöglich zu einem ähnlichen Ergebnis führen und die Zweifel an der positiven Wirkung der n3-PUFA hinsichtlich der Atemwege minimieren.

Unsere Untersuchung konnte eindeutig nachweisen, dass eine Supplementierung mit 0,6 g n3-PUFA bei milden allergischen Asthmatikern unter niedrig-dosierter-Allergenbelastung einen antientzündlichen Effekt aufweist. Speziell die Höhe des eNO wurde durch die n3-PUFA signifikant beeinflusst. In wie weit die Supplementierung auch einen positiven Effekt auf die Klinik der Patienten hat müssen weitere Studien mit einer größeren Probandenanzahl zeigen. Ein nachhaltig positiver Effekt ist den n3-PUFA durchaus zuzutrauen, vor allem die Rolle der neuen antientzündlichen Marker (Resolvine und Protektine) ist in diesem Zusammenhang ein weitestgehend unerforschtes Thema.

Tabelle 4; Studien in denen der Einfluss von n3-PUFA auf das Asthma bronchiale untersucht wurde. (modifiziert nach (19))

Referenz	n3-PUFA [g/d]	Patienten (n=)	Dauer (Wochen)	Plazebo	klinische Besserung	Gemessene Entzündungs-Marker
(101)	6	29	10	Olivenöl	kein Effekt	PGE2 Anstieg
(105)	5,4	37	24	Olivenöl	kein Effekt	keine
(8, 7)	5,4	20	10	Olivenöl	verbesserter PEF	LTB4/ LTB5 Abfall
(70)	5,4	10	3	Olivenöl	EIB	LTE4; PGF2, LTB4, TNF α , IL1 β reduziert
(69)	5,2	16	3	?	Red. Medi-Bedarf	LTC4-LTE4, PGD2, IL-1 β , TNF α reduziert
(55)	4	12	8	niedrige n3-PUFA Dosis	kein Effekt	keine
(14)	3,3	26	4	?	kein Effekt	LT4/LT5-Ratio, zu Gunsten von LT5
(112)	2,58	7	15	kein Plazebo	verbesserte FEV ₁ und RAW	keine
(39)	1,2	39	24	verschiedene Öle	kein Effekt	TNF α vermindert
(34)	1,8	?	8	Kein Plazebo	Symptom-Score; PEF	?
(73) Studie mit Kindern	17-27 mg/kg + 7-11,5 mg/kg	29	40	Olivenöl	Symptom-Score und BHR verbessert	keine
(64)	?	27	?	?	Symptome Red. Medi-Bedarf	?
(27)	?	12	52	?	verbesserte FEV ₁	keine
(78)	?	14	4	Maisöl	Lungenfktn.	LTB4, LTC4
(79)	?	?	4	?	Lungenfktn.	LTC4 red.

Zusammenfassung

Asthma bronchiale bezeichnet eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, wobei die milden Verlaufsformen die höchsten Prävalenzen haben. Außer den antiinflammatorisch wirksamen Substanzgruppen (Glucocorticoide, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten) stellt eine Nahrungsergänzung mit n3-PUFA eine interessante Behandlungsalternative dar

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von n3-PUFA speziell auf die allergische Entzündung von milden Asthmatikern (n=23) zu untersuchen. Als primärer Wirkparameter wurde das eNO, ein spezifischer und sensibler Marker der allergischen Entzündung in den Atemwegen allergischer Asthmatiker untersucht.

Die Patienten bekamen fünf Wochen lang entweder n3-PUFA (450 mg EPA und 180 mg DHA pro Tag) oder Plazebo als Nahrungsergänzung. Nach einer dreiwöchigen Aufsättigungsphase wurden die Patienten zwei Wochen lang mit einer niedrigen Dosis Hausstaubmilbenallergen provoziert, an jedem Termin wurde die Konzentration des eNO gemessen.

Es war deutlich zu erkennen, dass in der n3-PUFA-Gruppe die Entzündung weniger stark ausgeprägt war (Visite 6 Mittelwert Plazebo $153,7 \pm 21,1$ ppb, n3-PUFA $91,8 \pm 16,7$ ppb; $p=0,03$ und Visite 7 Mittelwert Plazebo $117,4 \pm 18,8$ ppb, n3-PUFA $68,1 \pm 11,4$ ppb $p=0,03$). In der zweiten Provokationswoche kam es in beiden Gruppen zu einem weiteren Anstieg des eNO, in der n3-PUFA-Gruppe waren die Werte jedoch durchweg niedriger.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass auch niedrig dosierte n3-PUFA einen positiven Effekt auf die allergische Entzündung in den Atemwegen allergischer Asthmatiker hat. Die eNO Werte waren in der n3-PUFA-Gruppe durchgehend niedriger als in der Plazebo-Gruppe.

Die Einnahme von n3-PUFA könnte bei milden Asthmatikern durchaus einen Therapie-Unterstützenden Effekt aufweisen, so

dass unter Therapie mit den gängigen Asthma-Medikamenten, diese durchaus in einem gewissen Maße eingespart werden könnten.

Summary

Background: We investigated the anti-inflammatory potential of n–3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on specific bronchial inflammation. Allergic asthmatics were challenged using a low-dose allergen provocation model. **Methods:** Our parallel double-blinded study randomly assigned 23 house dust mite-allergic asthmatics (aged 22–29 years; 13 females, 10 males) to dietary supplementation with either an n–3 PUFA-enriched fat blend (0.69 g/day) or placebo for 5 weeks. After 3 weeks, the patients were challenged daily with low doses of mite allergen for 2 weeks. Primary outcome parameters were effects on lung function (forced expiratory volume in 1 s, FEV₁) and exhaled nitric oxide (eNO) as a marker of bronchial inflammation. **Results:** Even before the bronchial challenge, eNO was significantly lower in the n–3 PUFA group (p = 0.014). Levels of eNO increased during allergen exposure in both groups, but differences in means were significantly lower in the n–3 PUFA group (p = 0.022). During the low-dose allergen challenge, there were no differences between the groups with regard to symptoms, FEV₁ or the allergen dose required to induce deterioration of lung function (PD₂₀). Numbers of sputum eosinophils did not differ significantly, while serum eosinophils (10.1 ± 0.1.84 vs. 5.79 ± 0.69%) as well as changes in eosinophilic cationic protein (20.5 ± 9.93 vs. –1.68 ± 4.36 ng/ml) and in vitro cysteinyl leukotriene release (2,889 ± 872 vs. 1,120 ± 173 ng/ml) were significantly lower in the n–3 PUFA group (p < 0.05 each). **Conclusion:** Our results provide evidence that dietary supplementation with n–3 PUFA is able to reduce bronchial inflammation even after low-dose allergen challenge.

Anhang

Tabelle 5; Patientendaten Einzelwerte

Patient	Sex	Alter (Jahre)	FEV ₁ (% soll)	PD ₂₀ Metha. (mg)	Screening Allergen Dosis (U) [*]	"Low-Dose" spez. Allergen Dosis (U) [†]	IgE Milbe (IU/ml)
Verum							
1	F	24	109,4	0,38	510	110	412
3	M	24	110,8	1,63	190	50	170
5	M	25	93,3	0,05	39	20	27
9	F	22	101,3	0,19	52	5	387
12	F	22	126,6	0,62	80	40	246
13	M	25	111,8	1,56	228	50	43
16	F	26	128,6	2,47	131	80	138
18	F	19	99,1	0,24	278	20	246
21	F	26	120,4	2,93	630	110	25
27	M	24	95,8	0,53	150	5	67
29	F	29	117,4	0,37	269	110	49
31	M	23	127,3	0,71	150	110	37
		24,0	111,2	0,6	167,8	38,8	98,1
(G) Mean ± (G)SD		±	±	±	±	±	±
		2,5	12,5	1,0	180,1	42,9	114,0
Plazebo							
2	F	22	114,2	1,13	950	230	655
6	M	24	99,5	1,33	184	50	43
8	M	24	100	0,41	80	55	49
11	M	26	97,4	0,31	250	50	42
17	F	22	96,1	0,33	310	20	115
19	F	25	102,1	0,71	231	50	213
22	M	23	112,8	0,68	290	50	222
23	F	22	118,8	0,64	202	20	24
25	F	24	105,7	0,36	630	110	8
28	F	26	110,2	0,23	509	110	59
30	M	23	109,7	2,93	384	50	7
		23,7	105,8	0,6	300,5	56,6	58,2
(G) Mean ± (G)SD		±	±	±	±	±	±
		1,5	7,6	0,8	247,8	60,0	189,6

^{*} BHR- Bronchiale Hyperreagibilität.; PD20- Kumulierte Methacholindosis, bei der es zu einem Abfall der Einsekundenkapazität um 20% kam.

^{*} Errechnete Dosis, bei der es im Rahmen der Screeningprovokation zu einem Abfall der FEV₁ um 20% vom Ausgangswert kam.

[†] Mittels des Provokationsprotokolls ermittelte Dosis bei der es zu einem 5% Abfall der Einsekundenkapazität kommen sollte. Näheres zur Dosisfindung siehe Abschnitt 2.3.1.

Tabelle 6; NO-Absolutwerte

P.Nr. (n3-PUFA)	Gruppe	Screen (V0)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
20	1	17,9	11,7	8,4	16,2	25,8	27,0	24,5	22,5	21,4	21,6	30,0	36,1	30,2
24	1	4,8	5,7	3,9	3,9	6,2	6,4	6,3	5,5	5,5	11,0	10,2	10,7	9,6
26	1	10,3	12,9	19,8	12,3	12,2	12,0	18,2	17,5	12,5	15,2	11,3	12,6	12,5
1	1	10,6	51,0	17,7	23,3	76,0	59,0	70,2	76,1	103,8	112,0	105,6	102,5	81,6
3	1	18,9	52,7	20,0	40,1	70,3	49,2	29,3	67,8	101,0	96,5	77,8	99,9	110,5
5	1	28,0	39,2	37,5	65,4	102,6	133,8	136,6	89,5	121,3	131,8	173,0	134,3	120,4
9	1	58,6	94,5	71,4	64,3	72,5	113,9	164,0	107,0	121,9	152,1	117,8	140,0	129,4
12	1	17,3	20,4	10,8	24,8	27,7	39,2	42,1	30,9	31,1	36,7	55,3	50,1	21,1
13	1	55,8	45,2	38,0	89,9	98,2	155,8	165,6	133,9	200,2	185,7	204,8	204,7	181,0
16	1	54,5	52,6	37,1	69,2	143,4	169,8	174,1	110,5	138,4	169,0	162,3	158,1	75,1
18	1	21,3	9,2	6,8	12,2	16,3	24,1	36,6	18,8	47,5	53,2	69,8	63,2	28,2
21	1	38,7	42,6	21,9	36,7	63,9	81,0	74,7	41,0	53,1	86,1	87,4	73,5	47,1
27	1	19,8	42,3	36,7	43,9	38,2	36,4	32,3	24,9	ND	34,3	35,5	31,4	23,7
29	1	7,6	11,4	6,4	30,2	43,3	47,4	42,2	24,7	33,1	50,6	74,1	64,4	20,2
31	1	31,5	50,6	33,6	72,9	97,4	123,1	127,5	91,7	150,0	165,1	144,5	151,0	109,0
Anzahl		12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12
Median		24,7	43,9	27,8	42,0	71,4	70,0	72,5	72,0	103,8	104,3	96,5	101,2	78,4
Mittelwert		30,2	42,6	28,2	47,7	70,8	86,1	91,3	68,1	100,1	106,1	109,0	106,1	78,9
Stabw		17,9	22,6	18,3	24,0	36,3	50,8	57,9	39,3	54,0	54,7	52,2	52,0	52,3
SEM		5,2	6,5	5,3	6,9	10,5	14,7	16,7	11,4	16,3	15,8	15,1	15,0	15,1
P.Nr. (Plazebo)	Gruppe	Screen (V0)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
4	2	18,9	15,3	12,7	19,6	25,9	21,2	23,1	18,6	19,8	22,9	25,5	29,5	37,9
10	2	9,3	10,1	14,7	17,2	18,9	24,5	29,2	23,9	27,4	30,8	35,9	32,2	17,8
14	2	63,7	26,8	19,6	19,5	18,8	22,1	20,3	22,8	23,2	16,7	21,9	20,1	18,5
15	2	14,6	16,2	17,0	14,7	17,5	19,5	18,4	14,3	21,7	26,5	22,8	23,7	14,0
2	2	67,3	151,9	85,0	137,9	110,4	185,4	236,8	214,1	239,8	231,0	230,8	209,6	180,4
6	2	23,3	20,2	28,1	30,0	41,3	70,3	66,5	52,0	97,1	128,1	108,9	93,6	48,6
8	2	43,2	46,5	35,3	45,2	173,0	125,3	250,0	198,7	218,0	133,7	234,6	252,4	178,4
11	2	41,5	140,0	56,2	108,0	173,0	167,7	158,8	125,7	159,4	150,8	134,2	142,0	105,4
17	2	23,6	22,3	29,8	49,4	78,8	111,7	111,9	71,5	87,3	77,0	93,9	89,9	54,2
19	2	25,1	146,4	42,7	160,4	231,7	181,1	243,8	119,2	142,1	191,3	180,6	193,4	125,9
22	2	42,1	84,6	45,5	125,0	157,8	197,9	210,0	188,9	214,9	249,2	291,3	290,6	168,5
23	2	19,6	63,1	47,5	74,6	117,4	142,2	134,1	147,5	153,2	168,2	172,6	130,6	93,5
25	2	14,6	26,9	21,0	28,7	43,2	71,3	75,5	62,4	72,3	66,7	99,2	76,4	57,0
28	2	6,8	28,1	11,6	41,5	60,3	74,2	98,3	55,1	79,2	76,8	61,5	74,7	67,2
30	2	20,9	24,6	43,7	54,6	70,1	85,5	105,3	56,7	73,7	125,1	104,9	104,0	57,1
Anzahl		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Median		23,6	46,5	42,7	54,6	110,4	125,3	134,1	119,2	142,1	133,7	134,2	130,6	93,5
Mittelwert		29,8	68,6	40,6	77,8	114,3	128,4	153,7	117,4	139,7	145,3	155,7	150,7	103,3
Stabw		17,1	53,5	19,6	46,9	62,5	49,3	69,8	62,5	62,9	61,0	72,3	74,9	52,4
SEM		5,2	16,1	5,9	14,1	18,9	14,9	21,1	18,8	19,0	18,4	21,8	22,6	15,8
T-Test[‡]		0,96	0,14	0,13	0,06	0,05	0,06	0,03	0,03	0,13	0,12	0,09	0,11	0,28

[‡]Dunkel hinterlegte Probanden galten als eNO-Non-Responder und wurden in der Statistik nicht berücksichtigt

[‡]Bezeichnet die mittels T-Test ermittelten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Plazebo und der Verum-Gruppe hinsichtlich der Absolutwerte. Signifikante Unterschiede sind hinterlegt.

Tabelle 7; Statistische Auswertung der absoluten eNO-Werte an den einzelnen Visiten verglichen mit dem Basiswert.

Verum	Screening (V0)	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
1	10,6	51,0	17,7	23,3	76	59	70,2	76,1	103,8	112	105,6	102,5	81,6
3	18,9	52,7	20	40,1	70,3	49,2	29,3	67,8	101	96,5	77,8	99,9	110,5
5	28	39,2	37,5	65,4	102,6	133,8	136,6	89,5	121,3	131,8	173	134,3	120,4
9	58,6	94,5	71,4	64,3	72,5	113,9	164	107	121,9	152,1	117,8	140	129,4
12	17,3	20,4	10,8	24,8	27,7	39,2	42,1	30,9	31,1	36,7	55,3	50,1	21,1
13	55,8	45,2	38	89,9	98,2	155,8	165,6	133,9	200,2	185,7	204,8	204,7	181
16	54,5	52,6	37,1	69,2	143,4	169,8	174,1	110,5	138,4	169	162,3	158,1	75,1
18	21,3	9,2	6,8	12,2	16,3	24,1	36,6	18,8	47,5	53,2	69,8	63,2	28,2
21	38,7	42,6	21,9	36,7	63,9	81	74,7	41	53,1	86,1	87,4	73,5	47,1
27	19,8	42,3	36,7	43,9	38,2	36,4	32,3	24,9		34,3	35,5	31,4	23,7
29	7,6	11,4	6,4	30,2	43,3	47,4	42,2	24,7	33,1	50,6	74,1	64,4	20,2
31	31,5	50,6	33,6	72,9	97,4	123,1	127,5	91,7	150	165,1	144,5	151	109
Plazebo													
2	67,3	151,9	85	137,9	110,4	185,4	236,8	214,1	239,8	231	230,8	209,6	180,4
6	23,3	20,2	28,1	30	41,3	70,3	66,5	52	97,1	128,1	108,9	93,6	48,6
8	43,2	46,5	35,3	45,2	173	125,3	250	198,7	218	133,7	234,6	252,4	178,4
11	41,5	140,0	56,2	108	173	167,7	158,8	125,7	159,4	150,8	134,2	142	105,4
17	23,6	22,3	29,8	49,4	78,8	111,7	111,9	71,5	87,3	77	93,9	89,9	54,2
19	25,1	146,4	42,7	160,4	231,7	181,1	243,8	119,2	142,1	191,3	180,6	193,4	125,9
22	42,1	84,6	45,5	125	157,8	197,9	210	188,9	214,9	249,2	291,3	290,6	168,5
23	19,6	63,1	47,5	74,6	117,4	142,2	134,1	147,5	153,2	168,2	172,6	130,6	93,5
25	14,6	26,9	21	28,7	43,2	71,3	75,5	62,4	72,3	66,7	99,2	76,4	57
28	6,8	28,1	11,6	41,5	60,3	74,2	98,3	55,1	79,2	76,8	61,5	74,7	67,2
30	20,9	24,6	43,7	54,6	70,1	85,5	105,3	56,7	73,7	125,1	104,9	104	57,1
		V0V1	V0V2	V0V3	V0V4	V0V5	V0V6	V0V7	V0V8	V0V9	V0V10	V0V11	V0V12
TTEST*	Alle Probanden	0,01	0,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TTEST*	Plazebo	0,03	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TTEST*	Verum	0,15	0,78	0,05	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01

*TTEST bezeichnet das mittels T-Test ermittelte Signifikanzniveau der jeweiligen Visiten im Verlauf der Studie im Vergleich zur Screeningvisite, die den individuellen Basiswert der jeweiligen Probanden darstellt

Tabelle 8; Anstieg der NO-Werte der aus der Statistik ausgeschlossenen Patienten, T-TEST zwischen Einzelvisiten und Basis-NO

Patient	Gruppe	Screening (V0)	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
20	Verum	17,9	8,4	16,2	25,8	27	24,5	22,5	21,4	21,6	30	36,1	30,2
24	Verum	4,8	3,9	3,9	6,2	6,4	6,3	5,5	5,5	11	10,2	10,7	9,6
26	Verum	10,3	19,8	12,3	12,2	12	18,2	17,5	12,5	15,2	11,3	12,6	12,5
4	Plazebo	18,9	12,7	19,6	25,9	21,2	23,1	18,6	19,8	22,9	25,5	29,5	37,9
10	Plazebo	9,3	14,7	17,2	18,9	24,5	29,2	23,9	27,4	30,8	35,9	32,2	17,8
14	Plazebo	63,7	19,6	19,5	18,8	22,1	20,3	22,8	23,2	16,7	21,9	20,1	18,5
15	Plazebo	14,6	17	14,7	17,5	19,5	18,4	14,3	21,7	26,5	22,8	23,7	14

V0V2 V0V3 V0V4 V0V5 V0V6 V0V7 V0V8 V0V9 V0V10 V0V11 V0V12

TTEST*

0,45 0,52 0,80 0,91 0,99 0,80 0,89 0,93 0,76 0,67 0,99

*TTEST bezeichnet das mittels T-Test ermittelte Signifikanzniveau der jeweiligen Visiten im Verlauf der Studie im Vergleich zur Screeningvisite, die den individuellen Basiswert der jeweiligen Probanden darstellt

Tabelle 9; Anstieg des eNO absolut und prozentual an den Visiten
0 bis 6

Pat.No.	V1:V0		V2:V0		V2:V1		V3:V2		V4:V3		V5:V4		V6:V5	
	absolut	% [‡]	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Verum														
1	40,4	381,0	7,1	67,0	-33,3	-65,0	5,6	32,0	52,7	226,0	-17,0	-22,0	11,2	19,0
3	33,8	179,0	1,1	6,0	-32,7	-62,0	20,1	101,0	30,2	75,0	-21,1	-30,0	-19,9	-40,0
5	11,2	40,0	9,5	34,0	-1,7	-4,0	27,9	74,0	37,2	57,0	31,2	30,0	2,8	2,0
9	35,9	61,0	12,8	22,0	-23,1	-24,0	-7,1	-10,0	8,2	13,0	41,4	57,0	50,1	44,0
12	3,1	18,0	-6,5	-38,0	-9,6	-47,0	14,0	130,0	2,9	12,0	11,5	42,0	2,9	7,0
13	-10,6	-19,0	-17,8	-32,0	-7,2	-16,0	51,9	137,0	8,3	9,0	57,6	59,0	9,8	6,0
16	-1,9	-3,0	-17,4	-32,0	-15,5	-29,0	32,1	87,0	74,2	107,0	26,4	18,0	4,3	3,0
18	-12,1	-57,0	-14,5	-68,0	-2,4	-26,0	5,4	79,0	4,1	34,0	7,8	48,0	12,5	52,0
21	3,9	10,0	-16,8	-43,0	-20,7	-49,0	14,8	68,0	27,2	74,0	17,1	27,0	-6,3	-8,0
27	22,5	114,0	16,9	85,0	-5,6	-13,0	7,2	20,0	-5,7	-13,0	-1,8	-5,0	-4,1	-11,0
29	3,8	50,0	-1,2	-16,0	-5,0	-44,0	23,8	372,0	13,1	43,0	4,1	9,0	-5,2	-11,0
31	19,1	61,0	2,1	7,0	-17,0	-34,0	39,3	117,0	24,5	34,0	25,7	26,0	4,4	4,0
Anzahl	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Mittelwert	12,4	69,6	-2,1	-0,7	-14,5	-34,4	19,6	100,6	23,1	55,9	15,2	21,6	5,2	5,6
SDEV	17,9	115,9	12,4	46,4	11,1	19,3	16,5	96,3	23,1	63,3	23,0	29,1	16,8	24,6
SEM	5,2	33,4	3,6	13,4	3,2	5,6	4,8	27,8	6,7	18,3	6,6	8,4	4,8	7,1
Median	7,6	45,0	-0,1	-5,0	-12,6	-31,5	17,5	83,0	18,8	38,5	14,3	26,5	3,6	3,5
Min	-12,1	-57,0	-17,8	-68,0	-33,3	-65,0	-7,1	-10,0	-5,7	-13,0	-21,1	-30,0	-19,9	-40,0
Max	40,4	381,0	16,9	85,0	-1,7	-4,0	51,9	372,0	74,2	226,0	57,6	59,0	50,1	52,0
Plazebo														
2	84,6	126,0	17,7	26,0	-66,9	-44,0	52,9	62,0	-27,5	-20,0	75,0	68,0	51,4	28,0
6	-3,1	-13,0	4,8	21,0	7,9	39,0	1,9	7,0	11,3	38,0	29,0	70,0	-3,8	-5,0
8	3,3	8,0	-7,9	-18,0	-11,2	-24,0	9,9	28,0	127,8	283,0	-47,7	-28,0	124,7	100,0
11	98,5	237,0	14,7	35,0	-83,8	-60,0	51,8	92,0	65,0	60,0	-5,3	-3,0	-8,9	-5,0
17	-1,3	-6,0	6,2	26,0	7,5	34,0	19,6	66,0	29,4	60,0	32,9	42,0	0,2	0,0
19	121,3	483,0	17,6	70,0	-103,7	-71,0	117,7	276,0	71,3	44,0	-50,6	-22,0	62,7	35,0
22	42,5	101,0	3,4	8,0	-39,1	-46,0	79,5	175,0	32,8	26,0	40,1	25,0	12,1	6,0
23	43,5	222,0	27,9	142,0	-15,6	-25,0	27,1	57,0	42,8	57,0	24,8	21,0	-8,1	-6,0
25	12,3	84,0	6,4	44,0	-5,9	-22,0	7,7	37,0	14,5	51,0	28,1	65,0	4,2	6,0
28	21,3	313,0	4,8	71,0	-16,5	-59,0	29,9	258,0	18,8	45,0	13,9	23,0	24,1	32,0
30	3,7	18,0	22,8	109,0	19,1	78,0	10,9	25,0	15,5	28,0	15,4	22,0	19,8	23,0
Anzahl	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Mittelwert	38,9	162,8	11,3	51,6	-25,8	-17,0	38,4	121,3	39,7	74,8	17,8	28,5	27,4	22,2
SDEV	42,0	164,4	10,0	45,4	39,2	45,9	34,3	119,9	40,2	87,5	37,4	33,8	39,2	30,9
SEM	12,1	47,5	2,9	13,1	11,3	13,2	9,9	34,6	11,6	25,3	10,8	9,8	11,3	8,9
Median	30,9	113,5	10,6	39,5	-13,4	-24,5	28,5	64,0	31,1	48,0	26,5	24,0	16,0	14,5
Min	-3,1	-13,0	-7,9	-18,0	-103,7	-71,0	1,9	7,0	-27,5	-20,0	-50,6	-28,0	-8,9	-6,0
Max	121,3	483,0	27,9	142,0	19,1	78,0	117,7	372,0	127,8	283,0	75,0	70,0	124,7	100,0
T-Test [‡]	0,07	0,21	0,01	0,02	0,28	0,29	0,14	0,96	0,33	0,86	0,93	0,76	0,13	0,24

[‡]Änderungsdifferenz der erstgenannten Visite im Vergleich zur zweitgenannten delta-eNO in [ppb]

[‡]Prozentuale Änderung der erstgenannten Visite im Vergleich zur zweitgenannten

[‡]Angabe des Signifikanzniveaus der Änderung der einzelnen Visiten, signifikante Änderungen sind hinterlegt

Tabelle 10; Anstieg des eNO absolut und prozentual an den Visiten
7 bis 12

Pat.No.	V7:V6		V8:V7		V9:V8		V10:V9		V11:V10		V12:V11	
	absolut [*]	% [‡]	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Verum												
1	5,9	8,0	27,7	36,0	8,2	8,0	-6,4	-6,0	-3,1	-3,0	-20,9	-20,0
3	38,5	13,0	33,2	49,0	-4,5	-4,0	-18,7	-19,0	22,1	28,0	10,6	11,0
5	-47,1	-34,0	31,8	36,0	10,5	9,0	41,2	31,0	-38,7	-22,0	-13,9	-10,0
9	-57,0	-35,0	14,9	14,0	30,2	25,0	-34,3	-23,0	22,2	19,0	-10,6	-8,0
12	-11,2	-27,0	0,2	1,0	5,6	18,0	18,6	51,0	-5,2	-9,0	-29,0	-58,0
13	-31,7	-19,0	66,3	50,0	-14,5	-7,0	19,1	10,0	-0,1	0,0	-23,7	-12,0
16	-63,6	-37,0	27,9	25,0	30,6	22,0	-6,7	-4,0	-4,2	-3,0	-83,0	-52,0
18	-17,8	-49,0	28,7	153,0	5,7	12,0	16,6	31,0	-6,6	-9,0	-35,0	-55,0
21	-33,7	-45,0	12,1	30,0	33,0	62,0	1,3	2,0	-13,9	-16,0	-26,4	-36,0
27	-7,4	-23,0					1,2	3,0	-4,1	-12,0	-7,7	-25,0
29	-17,5	-41,0	8,4	34,0	17,5	53,0	23,5	46,0	-9,7	-13,0	-44,2	-69,0
31	-35,8	-28,0	58,3	64,0	15,1	10,0	-20,6	-12,0	6,5	4,0	-42,0	-28,0
Anzahl	12	12	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12
Mittelwert	-23,2	-26,4	28,1	44,7	12,5	18,9	2,9	9,2	-2,9	-3,0	-27,2	-30,2
SDEV	28,3	19,4	20,0	39,8	14,9	21,5	21,7	24,9	16,0	14,4	23,4	24,2
SEM	8,2	5,6	6,0	12,0	4,5	6,5	6,3	7,2	4,6	4,2	6,7	7,0
Median	-24,8	-31,0	27,9	36,0	10,5	12,0	1,3	2,5	-4,2	-6,0	-25,1	-26,5
Min	-63,6	-49,0	0,2	1,0	-14,5	-7,0	-34,3	-23,0	-38,7	-22,0	-83,0	-69,0
Max	38,5	13,0	66,3	153,0	33,0	62,0	41,2	51,0	22,2	28,0	10,6	11,0
Plazebo												
2	-22,7	-10,0	25,7	12,0	-8,8	-4,0	-0,2	0,0	-21,2	-9,0	-29,2	-14,0
6	-14,5	-22,0	45,1	87,0	31,0	32,0	-19,2	-15,0	-15,3	-14,0	-45,0	-48,0
8	-51,3	-21,0	19,3	10,0	-84,3	-39,0	100,9	75,0	17,8	8,0	-74,0	-29,0
11	-33,1	-21,0	33,7	27,0	-8,6	-5,0	-16,6	-11,0	7,8	6,0	-36,6	-26,0
17	-40,4	-36,0	15,8	22,0	-10,3	-12,0	16,9	22,0	-4,0	-4,0	-35,7	-40,0
19	-124,6	-51,0	22,9	19,0	49,2	35,0	-10,7	-6,0	12,8	7,0	-67,5	-35,0
22	-21,1	-10,0	26,0	14,0	34,3	16,0	42,1	17,0	-0,7	0,0	-122,1	-42,0
23	13,4	10,0	5,7	4,0	15,0	10,0	4,4	3,0	-42,0	-24,0	-37,1	-28,0
25	-13,1	-17,0	9,9	16,0	-5,6	-8,0	32,5	49,0	-22,8	-23,0	-19,4	-25,0
28	-43,2	-44,0	24,1	44,0	-2,4	-3,0	-15,3	-20,0	13,2	21,0	-7,5	-10,0
30	-38,6	-46,0	17,0	30,0	51,4	70,0	-20,2	-16,0	-0,9	-1,0	-46,9	-45,0
Anzahl	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Mittelwert	-29,2	-21,3	26,0	36,5	7,8	12,8	13,0	12,4	-2,8	-0,4	-42,5	-27,6
SDEV	39,3	20,6	16,4	42,8	37,1	31,8	36,2	31,0	19,3	15,9	34,2	16,9
SEM	11,3	5,9	4,7	12,3	10,7	9,2	10,4	9,0	5,6	4,6	9,9	4,9
Median	-27,9	-21,0	23,5	20,5	6,3	3,5	2,1	1,5	-0,8	-0,5	-36,9	-28,5
Min	-124,6	-51,0	5,7	4,0	-84,3	-39,0	-20,2	-20,0	-42,0	-24,0	-122,1	-48,0
Max	38,5	13,0	66,3	153,0	51,4	70,0	100,9	75,0	22,2	28,0	10,6	11,0
T-Test [§]	0,36	0,80	0,41	0,19	0,58	0,35	0,55	0,98	0,77	1,00	0,09	0,91

^{*}Änderungsdifferenz der erstgenannten Visite im Vergleich zur zweitgenannten delta-eNO in [ppb]

[‡]Prozentuale Änderung der erstgenannten Visite im Vergleich zur zweitgenannten

[§]Angabe des Signifikanzniveaus der Änderung der einzelnen Visiten, signifikante Änderungen sind hinterlegt

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1; Patientendaten (Einzelwerte siehe Anhang)	11
Tabelle 2; Studiendesign	16
Tabelle 3, Zusammensetzung der Fettkapseln	19
Tabelle 4; Studien in denen der Einfluss von n3-PUFA auf das Asthma bronchiale untersucht wurde. (modifiziert nach (19))	41
Tabelle 5; Patientendaten Einzelwerte	45
Tabelle 6; NO-Absolutwerte	46
Tabelle 7; Statistische Auswertung der absoluten eNO-Werte an den einzelnen Visiten verglichen mit dem Basiswert.	47
Tabelle 8; Anstieg der NO-Werte der aus der Statistik ausgeschlossenen Patienten, T-TEST zwischen Einzelvisiten und Basis-NO	48
Tabelle 9; Anstieg des eNO absolut und prozentual an den Visiten 0 bis 6	49
Tabelle 10; Anstieg des eNO absolut und prozentual an den Visiten 7 bis 12	50

Bildverzeichnis

Abbildung 1; Ermittlung der Niederdosis (5% FEV ₁ -Abfall) [exemplarisch dargestellt für Pat. Nr. 13].....	17
Abbildung 2; eNO-Absolutwerte an der Screening-Visite, an Visite 1 und an Visite 2. Patienten der Plazebo-Gruppe wurden als leere, Patienten aus der n3-PUFA-Gruppe wurden als ausgefüllte Kreise dargestellt.....	21
Abbildung 3, Verlauf des delta-eNO ab der Screening-Provokation bis zu Visite 2	23
Abbildung 4; Verlauf der absoluten eNO-Werte in der ersten und in der zweiten Provokationswoche.	24
Abbildung 5; Vergleich der delta-eNO Werte an Visite 2 und Visite 3 mit niedrig-dosierter Allergenbelastung in Woche 1.....	26
Abbildung 6; Vergleich der delta-eNO Werte an den ersten beiden Tagen mit niedrig-dosierter Allergenbelastung in Woche 2 exemplarisch für V7 und V8. (Eigener Entwurf).....	27
Abbildung 7; Fettsäurenkonzentration im Plasma (Grafik: Numico, Friedrichsdorf)	28

Literatur

1 10465168

(1999): Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. 10465168. In: *Lancet*, Jg. 354, H. 9177, S. 447–455.

2 10588636

(1999): Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. 10588636. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, Jg. 160, H. 6, S. 2104–2117.

3 7507065

Alving, K.; Weitzberg, E.; Lundberg, J. M. (1993): Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. 7507065. In: *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, Jg. 6, H. 9, S. 1368–1370.

4 16216871

Ariel, Amiram; Li, Pin-Lan; Wang, Wei; Tang, Wang-Xian; Fredman, Gabrielle; Hong, Song et al. (2005): The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. 16216871. In: *The Journal of biological chemistry*, Jg. 280, H. 52, S. 43079–43086.

5 15753205

Arita, Makoto; Bianchini, Francesca; Aliberti, Julio; Sher, Alan; Chiang, Nan; Hong, Song et al. (2005): Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. 15753205. In: *The Journal of experimental medicine*, Jg. 201, H. 5, S. 713–722.

6 15890784

Arita, Makoto; Yoshida, Masaru; Hong, Song; Tjonahen, Eric; Glickman, Jonathan N.; Petasis, Nicos A. et al. (2005): Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene

sulfonic acid-induced colitis. 15890784. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Jg. 102, H. 21, S. 7671–7676.

7 2543246

Arm, J. P.; Horton, C. E.; Spur, B. W.; Mencia-Huerta, J. M.; Lee, T. H. (1989): The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma. 2543246. In: The American review of respiratory disease, Jg. 139, H. 6, S. 1395–1400.

8 3353893

Arm JP, Horton CE Mencia-Huerta JM House F. Eiser NM Clark TJ Spur BW Lee TH (1988): Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. 3353893. In: Thorax, Jg. 43, H. 2, S. 84–92.

9 16935684

Asher, M. Innes; Montefort, Stephen; Björkstén, Bengt; Lai, Christopher K.; Strachan, David P.; Weiland, Stephan K. et al. (2006): Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. 16935684. In: Lancet, Jg. 368, H. 9537, S. 733–743.

10 15778399

Bannenberg, Gerard L.; Chiang, Nan; Ariel, Amiram; Arita, Makoto; Tjonahen, Eric; Gotlinger, Katherine H. et al. (2005): Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. 15778399. In: Journal of immunology, Jg. 174, H. 7, S. 4345–4355.

11 9710277

Baraldi, E.; Azzolin, N. M.; Dario, C.; Carra, S.; Ongaro, R.; Biban, P.; Zacchello, F. (1998): Effect of atmospheric nitric oxide (NO) on measurements of exhaled NO in asthmatic children. 9710277. In: Pediatric pulmonology, Jg. 26, H. 1, S. 30–34.

12 10194178

Baraldi, E.; Dario, C.; Ongaro, R.; Scollo, M.; Azzolin, N. M.; Panza, N. et al. (1999): Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. 10194178. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 159, H. 4 Pt 1, S. 1284–1288.

13 15542792

Bisgaard, Hans; Zielen, Stefen; Garcia-Garcia, María Luz; Johnston, Sebastian L.;

-
- Gilles, Leen; Menten, Joris et al. (2005): Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. 15542792. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 171, H. 4, S. 315–322.
- 14 9094887
- Broughton, K. S.; Johnson, C. S.; Pace, B. K.; Liebman, M.; Kleppinger, K. M. (1997): Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. 9094887. In: The American journal of clinical nutrition, Jg. 65, H. 4, S. 1011–1017.
- 15 16541344
- Buhl, R.; Berdel, D.; Criée, C-P; Gillissen, A.; Kardos, P.; Kroegel, C. et al. (2006): [Guidelines for diagnosis and treatment of asthma patients]. 16541344. In: Pneumologie (Stuttgart, Germany), Jg. 60, H. 3, S. 139–177.
- 16 11172168
- Busse, W. W.; Lemanske, R. F., Jr (2001): Asthma. 11172168. In: The New England journal of medicine, Jg. 344, H. 5, S. 350–362.
- 17 10419124
- Calder, P. C. (1999): Dietary fatty acids and the immune system. 10419124. In: Lipids, Jg. 34 Suppl, S. S137-40.
- 18 12848278
- Calder, Philip C. (2003): N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. 12848278. In: Lipids, Jg. 38, H. 4, S. 343–352.
- 19 16841861
- Calder, Philip C. (2006): n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. 16841861. In: The American journal of clinical nutrition, Jg. 83, H. 6 Suppl, S. 1505S-1519S.
- 20 15795419
- Camuesco, Desirée; Gálvez, Julio; Nieto, Ana; Comalada, Mònica; Rodríguez-Cabezas, M. Elena; Concha, Angel et al. (2005): Dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, attenuates colonic inflammation in rats with DSS-induced colitis. 15795419. In: The Journal of nutrition, Jg. 135, H. 4, S. 687–694.
- 21 17589522

Connor, Kip M.; SanGiovanni, John Paul; Lofqvist, Chatarina; Aderman, Christopher M.; Chen, Jing; Higuchi, Akiko et al. (2007): Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. 17589522. In: *Nature medicine*, Jg. 13, H. 7, S. 868–873.

22 10051254

Crater, S. E.; Peters, E. J.; Martin, M. L.; Murphy, A. W.; Platts-Mills, T. A. (1999): Expired nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation. 10051254. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, Jg. 159, H. 3, S. 806–811.

23 17825687

Davidson, Michael H.; Stein, Evan A.; Bays, Harold E.; Maki, Kevin C.; Doyle, Ralph T.; Shalwitz, Robert A. et al. (2007): Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. 17825687. In: *Clinical therapeutics*, Jg. 29, H. 7, S. 1354–1367.

24 12153960

de Kluijver, Josephine; Evertse, Christine E.; Schrupf, Jasmijn A.; van der Veen, Hilly; Zwinderman, Aeilko H.; Hiemstra, Pieter S. et al. (2002): Asymptomatic worsening of airway inflammation during low-dose allergen exposure in asthma: protection by inhaled steroids. 12153960. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, Jg. 166, H. 3, S. 294–300.

25 9517589

Deykin, A.; Halpern, O.; Massaro, A. F.; Drazen, J. M.; Israel, E. (1998): Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. 9517589. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, Jg. 157, H. 3 Pt 1, S. 769–775.

26 1546849

Djukanović, R.; Wilson, J. W.; Britten, K. M.; Wilson, S. J.; Walls, A. F.; Roche, W. R. et al. (1992): Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. 1546849. In: *The American review of respiratory disease*, Jg. 145, H. 3, S. 669–674.

27 1834587

Dry, J.; Vincent, D. (1991): Effect of a fish oil diet on asthma: results of a 1-year

double-blind study. 1834587. In: International archives of allergy and applied immunology, Jg. 95, H. 2-3, S. 156–157.

28 2783477

Endres, S.; Ghorbani, R.; Kelley, V. E.; Georgilis, K.; Lonnemann, G.; van der Meer, J. W. et al. (1989): The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. 2783477. In: The New England journal of medicine, Jg. 320, H. 5, S. 265–271.

29 9769256

Frank, T. L.; Adisesh, A.; Pickering, A. C.; Morrison, J. F.; Wright, T.; Francis, H. et al. (1998): Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. 9769256. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 158, H. 4, S. 1032–1036.

30 12554891

Gibson, P. G.; Simpson, J. L.; Hankin, R.; Powell, H.; Henry, R. L. (2003): Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. 12554891. In: Thorax, Jg. 58, H. 2, S. 116–121.

31 18757090

Gissi-Hf Investigators (2008): Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 18757090. In: Lancet.

32 10573239

Gratziou, C.; Lignos, M.; Dassiou, M.; Roussos, C. (1999): Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. 10573239. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 14, H. 4, S. 897–901.

33 12480423

Green, Ruth H.; Brightling, Christopher E.; McKenna, Susan; Hargadon, Beverley; Parker, Debbie; Bradding, Peter et al. (2002): Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. 12480423. In: Lancet, Jg. 360, H. 9347, S. 1715–1721.

34 9294297

Hashimoto, N.; Majima, T.; Ichimura, K.; Iwata, T.; Suguro, H.; Horie, T. (1997):

[Effects of eicosapentaenoic acid in patients with bronchial asthma]. 9294297. In: Nihon Kyōbu Shikkan Gakkai zasshi, Jg. 35, H. 6, S. 634–640.

35 16373400

H5turk, H.; Kantarci, A.; Ohira, T.; Arita, M.; Ebrahimi, N.; Chiang, N. et al. (2006): RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. 16373400. In: The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, Jg. 20, H. 2, S. 401–403.

36 17982093

Hasturk, Hatice; Kantarci, Alpdogan; Goguet-Surmenian, Emilie; Blackwood, Amanda; Andry, Chris; Serhan, Charles N.; Van Dyke, Thomas E. (2007): Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. 17982093. In: Journal of immunology, Jg. 179, H. 10, S. 7021–7029.

37 17978156

Haworth, O.; Levy, B. D. (2007): Endogenous lipid mediators in the resolution of airway inflammation. 17978156. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 30, H. 5, S. 980–992.

38 18795922

Healy, E.; Newell, L.; Howarth, P.; Friedmann, P. S. (2008): Control of salicylate intolerance with fish oils. 18795922. In: The British journal of dermatology, Jg. 159, H. 6, S. 1368–1369.

39 9551739

Hodge, L.; Salome, C. M.; Hughes, J. M.; Liu-Brennan, D.; Rimmer, J.; Allman, M. et al. (1998): Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. 9551739. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 11, H. 2, S. 361–365.

40 8628130

Hodge, L.; Salome, C. M.; Peat, J. K.; Haby, M. M.; Xuan, W.; Woolcock, A. J. (1996): Consumption of oily fish and childhood asthma risk. 8628130. In: The Medical journal of Australia, Jg. 164, H. 3, S. 137–140.

-
- 41 12590139
Hong, Song; Gronert, Karsten; Devchand, Pallavi R.; Moussignac, Rose-Laure; Serhan, Charles N. (2003): Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosa-hexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. 12590139. In: The Journal of biological chemistry, Jg. 278, H. 17, S. 14677–14687.
- 42 3035353
Horrobin, D. F. (1987): Low prevalences of coronary heart disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), a genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both. 3035353. In: Medical hypotheses, Jg. 22, H. 4, S. 421–428.
- 43 16847262
Hudert, Christian A.; Weylandt, Karsten H.; Lu, Yan; Wang, Jingdong; Hong, Song; Dignass, Axel et al. (2006): Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. 16847262. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Jg. 103, H. 30, S. 11276–11281.
- 44 16510451
Ihre, E.; Gyllfors, P.; Gustafsson, L. E.; Kumlin, M.; Dahlén, B. (2006): Early rise in exhaled nitric oxide and mast cell activation in repeated low-dose allergen challenge. 16510451. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 27, H. 6, S. 1152–1159.
- 45 18240547
Innis, Sheila M.; Jacobson, Kevan (2007): Dietary lipids in early development and intestinal inflammatory disease. 18240547. In: Nutrition reviews, Jg. 65, H. 12 Pt 2, S. S188-93.
- 46 16403491
Ionescu, Alina A.; Mickleborough, Timothy D.; Bolton, Charlotte E.; Lindley, Martin R.; Nixon, Lisette S.; Dunseath, Gareth et al. (2006): The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. 16403491. In: Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, Jg. 5, H. 2, S. 105–112.
- 47 11307754

- Izbicki, G.; Bar-Yishay, E. (2001): Methacholine inhalation challenge: a shorter, cheaper and safe approach. 11307754. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 17, H. 1, S. 46–51.
48 10619799
- Jatakanon, A.; Lim, S.; Barnes, P. J. (2000): Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. 10619799. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 161, H. 1, S. 64–72.
49 18483285
- Jia, Qian; Lupton, Joanne R.; Smith, Roger; Weeks, Brad R.; Callaway, Evelyn; Davidson, Laurie A. et al. (2008): Reduced colitis-associated colon cancer in Fat-1 (n-3 fatty acid desaturase) transgenic mice. 18483285. In: Cancer research, Jg. 68, H. 10, S. 3985–3991.
50 11549525
- Jones, S. L.; Kittelson, J.; Cowan, J. O.; Flannery, E. M.; Hancox, R. J.; McLachlan, C. R.; Taylor, D. R. (2001): The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. 11549525. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 164, H. 5, S. 738–743.
51 18727466
- Khalili, Barzin; Boggs, Peter B.; Shi, Runhua; Bahna, Sami L. (2008): Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. 18727466. In: Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology, Jg. 101, H. 2, S. 124–129.
52 7767537
- Kharitonov, S. A.; O'connor, B. J.; Evans, D. J.; Barnes, P. J. (1995): Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. 7767537. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 151, H. 6, S. 1894–1899.
53 7904001
- Kharitonov, S. A.; Yates, D.; Robbins, R. A.; Logan-Sinclair, R.; Shinebourne, E. A.; Barnes, P. J. (1994): Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. 7904001. In: Lancet, Jg. 343, H. 8890, S. 133–135.
54 8542158

- Kharitonov, S. A.; Yates, D. H.; Barnes, P. J. (1996): Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. 8542158. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 153, H. 1, S. 454–457.
55 2835194
- Kirsch, C. M.; Payan, D. G.; Wong, M. Y.; Dohlman, J. G.; Blake, V. A.; Petri, M. A. et al. (1988): Effect of eicosapentaenoic acid in asthma. 2835194. In: Clinical allergy, Jg. 18, H. 2, S. 177–187.
56 12684085
- Komatsu, Wataru; Ishihara, Kenji; Murata, Masakazu; Saito, Hiroaki; Shinohara, Kazuki (2003): Docosahexaenoic acid suppresses nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in interferon-gamma plus lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages by inhibiting the oxidative stress. In: Free radical biology & medicine, Jg. 34, H. 8, S. 1006–1016.
57 2985986
- Lee, T. H.; Hoover, R. L.; Williams, J. D.; Sperling, R. I.; Ravalese, J., 3rd; Spur, B. W. et al. (1985): Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. 2985986. In: The New England journal of medicine, Jg. 312, H. 19, S. 1217–1224.
58 12401152
- Lefevre, Frank; Piper, Margaret; Weiss, Kevin; Mark, David; Clark, Noreen; Aronson, Naomi (2002): Do written action plans improve patient outcomes in asthma? An evidence-based analysis. 12401152. In: The Journal of family practice, Jg. 51, H. 10, S. 842–848.
59 17182589
- Levy, Bruce D.; Kohli, Payal; Gotlinger, Katherine; Haworth, Oliver; Hong, Song; Kazani, Shamsah et al. (2007): Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. 17182589. In: Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), Jg. 178, H. 1, S. 496–502.
60 2166915
- Lewis, R. A.; Austen, K. F.; Soberman, R. J. (1990): Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. 2166915. In: The New England journal of medicine, Jg. 323, H.

10, S. 645–655.

61 18034966

Lieberman, Phil (2007): Objective measures of asthma control: sputum eosinophils, nitric oxide, and other inflammatory mediators. 18034966. In: Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies, Jg. 28, H. 5, S. 510–513.

62 9872813

Lim, S.; Jatakanon, A.; John, M.; Gilbey, T.; O'connor, B. J.; Chung, K. F.; Barnes, P. J. (1999): Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. 9872813. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 159, H. 1, S. 22–30.

63 10679535

Lim, S.; Jatakanon, A.; Meah, S.; Oates, T.; Chung, K. F.; Barnes, P. J. (2000): Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. 10679535. In: Thorax, Jg. 55, H. 3, S. 184–188.

64 9229825

Masuev, K. A. (1997): Vliianie polinenasyshchennykh kislot na nekotorye biokhimicheskie pokazateli u bol'nykh bronkhial'noï astmoï. 9229825. In: Terapevticheskiï arkhiv, Jg. 69, H. 3, S. 33–35.

65 18977480

Micallef; Garg (2008): Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. 18977480. In: Atherosclerosis.

66 18492838

Micallef, Michelle A.; Garg, Manohar L. (2008): The lipid-lowering effects of phytosterols and (n-3) polyunsaturated fatty acids are synergistic and complementary in hyperlipidemic men and women. 18492838. In: The Journal of nutrition, Jg. 138, H. 6, S. 1086–1090.

67 16047026

Mickleborough, T. D.; Rundell, K. W. (2005): Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. 16047026. In: European journal of clinical nutrition, Jg. 59, H. 12, S. 1335–1346.

68 16036405

Mickleborough, Timothy D. (2005): Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and airway hyperresponsiveness in asthma. 16036405. In: The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma, Jg. 42, H. 5, S. 305–314.

69 16424411

Mickleborough, Timothy D.; Lindley, Martin R.; Ionescu, Alina A.; Fly, Alyce D. (2006): Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. 16424411. In: Chest, Jg. 129, H. 1, S. 39–49.

70 12904324

Mickleborough, Timothy D.; Murray, Rachael L.; Ionescu, Alina A.; Lindley, Martin R. (2003): Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. 12904324. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 168, H. 10, S. 1181–1189.

71 17075244

Miyahara, Nobuaki; Miyahara, Satoko; Takeda, Katsuyuki; Gelfand, Erwin W. (2006): Role of the LTB₄/BLT₁ pathway in allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation. 17075244. In: Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology, Jg. 55, H. 2, S. 91–97.

72 16109980

Morgan, Wayne J.; Stern, Debra A.; Sherrill, Duane L.; Guerra, Stefano; Holberg, Catharine J.; Guilbert, Theresa W. et al. (2005): Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. 16109980. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 172, H. 10, S. 1253–1258.

73 11153584

Nagakura, T.; Matsuda, S.; Shichijyo, K.; Sugimoto, H.; Hata, K. (2000): Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. 11153584. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 16, H. 5, S. 861–865.

74 17169825

Nishio, Ken; Odajima, Hiroshi; Motomura, Chikako; Nakao, Fumiya; Nishima, Sankei (2006): Effect of inhaled steroid therapy on exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness in children with asthma. 17169825. In: The Journal of

asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma, Jg. 43, H. 10, S. 739–743.

75 17634405

Nowak, Johannes; Weylandt, Karsten H.; Habbel, Piet; Wang, Jingdong; Dignass, Axel; Glickman, Jonathan N.; Kang, Jing X. (2007): Colitis-associated colon tumorigenesis is suppressed in transgenic mice rich in endogenous n-3 fatty acids. 17634405. In: Carcinogenesis, Jg. 28, H. 9, S. 1991–1995.

76 10232414

Obata, H.; Dittrick, M.; Chan, H.; Chan-Yeung, M. (1999): Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. 10232414. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 13, H. 3, S. 489–495.

77 12375711

Oguzulgen, I. Kivilcim; Turktas, Haluk; Erbas, Deniz (2002): Airway inflammation in premenstrual asthma. 12375711. In: The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma, Jg. 39, H. 6, S. 517–522.

78 10732825

Okamoto, M.; Mitsunobu, F.; Ashida, K.; Mifune, T.; Hosaki, Y.; Tsugeno, H. et al. (2000): Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. 10732825. In: Internal medicine, Jg. 39, H. 2, S. 107–111.

79 10878492

Okamoto, M.; Mitsunobu, F.; Ashida, K.; Mifune, T.; Hosaki, Y.; Tsugeno, H. et al. (2000): Effects of perilla seed oil supplementation on leukotriene generation by leucocytes in patients with asthma associated with lipometabolism. 10878492. In: International archives of allergy and immunology, Jg. 122, H. 2, S. 137–142.

80 10836322

Paredi, P.; Leckie, M. J.; Horvath, I.; Allegra, L.; Kharitonov, S. A.; Barnes, P. J. (1999): Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. 10836322. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 13, H. 1, S. 48–52.

81 11704581

Payne, D. N.; Adcock, I. M.; Wilson, N. M.; Oates, T.; Scallan, M.; Bush, A. (2001): Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. 11704581. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 164, H. 8 Pt 1, S. 1376–1381.

82 16270721

Peroni, Diego G.; Piacentini, Giorgio L.; Bodini, Alessandro; Ressa, Michela; Costella, Silvia; Boner, Attilio L. (2005): Montelukast versus formoterol as second-line therapy in asthmatic children exposed to relevant allergens. 16270721. In: Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies, Jg. 26, H. 4, S. 283–286.

83 3353894

Picado, C.; Castillo, J. A.; Schinca, N.; Pujades, M.; Ordinas, A.; Coronas, A.; Agusti-Vidal, A. (1988): Effects of a fish oil enriched diet on aspirin intolerant asthmatic patients: a pilot study. In: Thorax, Jg. 43, H. 2, S. 93–97.

84 12503715

Piipari, R.; Piirilä, P.; Keskinen, H.; Tuppurainen, M.; Sovijärvi, A.; Nordman, H. (2002): Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. 12503715. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 20, H. 6, S. 1532–1537.

85 17301091

Rosewich, M.; Rose, M. A.; Eickmeier, O.; Travaci, M.; Kitz, R.; Zielen, S. (2007): Montelukast as add-on therapy to beta-agonists and late airway response. 17301091. In: The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, Jg. 30, H. 1, S. 56–61.

86 856544

Rubin, A. H.; Mansur, A.; Schey, G.; Shahor, Y.; Bruderman, I. (1977): Reversibility of small airway obstruction after therapy with salbutamol. Studies in asymptomatic asthmatic patients after inhalation of pressurized aerosol. 856544. In: Chest, Jg. 71, H. 4, S. 470–472.

87 17013579

Rupp, H. (2006): Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt. 17013579. In: Clinical research in cardiology : official journal of the

German Cardiac Society, Jg. 95 Suppl 6, S. VI12-6.

88 9707165

Saleh, D.; Ernst, P.; Lim, S.; Barnes, P. J.; Giaid, A. (1998): Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. In: The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, Jg. 12, H. 11, S. 929–937.

89 15133885

Schachter, H. M.; Reisman, J.; Tran, K.; Dales, B.; Kourad, K.; Barnes, D. et al. (2004): Health effects of omega-3 fatty acids on asthma. 15133885. In: Evidence report/technology assessment (Summary), H. 91, S. 1–7.

90 19001792

Schubert; Kitz; Beermann; Rose; Lieb; Sommerer et al. (2008): Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Asthma after Low-Dose Allergen Challenge. 19001792. In: International archives of allergy and immunology, Jg. 148, H. 4, S. 321–329.

91 17568749

Schwab, Jan M.; Chiang, Nan; Arita, Makoto; Serhan, Charles N. (2007): Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. 17568749. In: Nature, Jg. 447, H. 7146, S. 869–874.

92 17090225

Serhan, Charles N. (2007): Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. 17090225. In: Annual review of immunology, Jg. 25, S. 101–137.

93 18233953

Serhan, Charles N.; Yacoubian, Stephanie; Yang, Rong (2008): Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. 18233953. In: Annual review of pathology, Jg. 3, S. 279–312.

94 18346461

Shaikh SR, Edidin M.: Polyunsaturated fatty acids and membrane organization: elucidating mechanisms to balance immunotherapy and susceptibility to infection. 18346461. In: Chemistry and Physics of Lipids.

95 18361745

Shen, Chwan-Li; Peterson, Jodie; Tatum, Owatha L.; Dunn, Dale M. (2008): Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid on inflammation mediators during osteoblastogenesis. 18361745. In: *Journal of medicinal food*, Jg. 11, H. 1, S. 105–110.

96 11031334

Sippel, J. M.; Holden, W. E.; Tilles, S. A.; O'Hollaren, M.; Cook, J.; Thukkani, N. et al. (2000): Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. 11031334. In: *The Journal of allergy and clinical immunology*, Jg. 106, H. 4, S. 645–650. Online verfügbar unter doi:10.1067/mai.2000.109618.

97 15901605

Smith, Andrew D.; Cowan, Jan O.; Brassett, Karen P.; Filsell, Sue; McLachlan, Chris; Monti-Sheehan, Gabrielle et al. (2005): Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. 15901605. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, Jg. 172, H. 4, S. 453–459.

98 15914548

Smith, Andrew D.; Cowan, Jan O.; Brassett, Karen P.; Herbison, G. Peter; Taylor, D. Robin (2005): Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. 15914548. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 352, H. 21, S. 2163–2173.

99 14644933

Smith, Andrew D.; Cowan, Jan O.; Filsell, Sue; McLachlan, Chris; Monti-Sheehan, Gabrielle; Jackson, Pamela; Taylor, D. Robin (2004): Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. 14644933. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, Jg. 169, H. 4, S. 473–478.

100 10194144

Sont, J. K.; Willems, L. N.; Bel, E. H.; van Krieken, J. H.; Vandenbroucke, J. P.; Sterk, P. J. (1999): Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. 10194144. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, Jg. 159, H. 4 Pt 1, S. 1043–1051.

101 2735560

Stenius-Aarniala, B.; Aro, A.; Hakulinen, A.; Ahola, I.; Seppälä, E.; Vapaatalo, H.

(1989): Evening primrose oil and fish oil are ineffective as supplementary treatment of bronchial asthma. 2735560. In: *Annals of allergy*, Jg. 62, H. 6, S. 534–537.

102 6740280

Stiksa, G. (1984): [Inhalative steroid treatment in bronchial asthma]. 6740280. In: *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, Jg. 114, H. 19, S. 642–648.

103 15705989

Straub, Daniel A.; Minocchieri, Stefan; Moeller, Alexander; Hamacher, Jürg; Wildhaber, Johannes H. (2005): The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. 15705989. In: *Chest*, Jg. 127, H. 2, S. 509–514.

104 17244615

Sun, Yee-Ping; Oh, Sungwhan F.; Uddin, Jasim; Yang, Rong; Gotlinger, Katherine; Campbell, Eric et al. (2007): Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. 17244615. In: *The Journal of biological chemistry*, Jg. 282, H. 13, S. 9323–9334. Online verfügbar unter doi:10.1074/jbc.M609212200.

105 8484622

Thien, F. C.; Mencia-Huerta, J. M.; Lee, T. H. (1993): Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects. 8484622. In: *The American review of respiratory disease*, Jg. 147, H. 5, S. 1138–1143.

106 11435451

Tilley SL, Coffman TM Koller BH (2001): Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. 11435451. In: *J Clin Invest*, Jg. 108, H. 1, S. 15–23.

107 16998966

Tonnel, André-Bernard; Tillie-Leblond, Isabelle (2006): Omalizumab for asthma. 16998966. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 355, H. 12, S. 1282.

108 12559937

Van de Werf, Frans; Ardissino, Diego; Betriu, Amadeo; Cokkinos, Dennis V.; Falk, Erling; Fox, Keith A A et al. (2003): Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. 12559937. In: *European heart journal*, Jg. 24, H. 1, S. 28–66.

-
- 109 11739143
van den Toorn, L. M.; Overbeek, S. E.; de Jongste, J. C.; Leman, K.; Hoogsteden, H. C.; Prins, J. B. (2001): Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. 11739143. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 164, H. 11, S. 2107–2113.
- 110 10988112
van den Toorn, L. M.; Prins, J. B.; Overbeek, S. E.; Hoogsteden, H. C.; de Jongste, J. C. (2000): Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. 10988112. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 162, H. 3 Pt 1, S. 953–957.
- 111 9476850
Vignola, A. M.; Chanez, P.; Campbell, A. M.; Souques, F.; Lebel, B.; Enander, I.; Bousquet, J. (1998): Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. 9476850. In: American journal of respiratory and critical care medicine, Jg. 157, H. 2, S. 403–409.
- 112 9730791
Villani, F.; Comazzi, R.; De Maria, P.; Galimberti, M. (1998): Effect of dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids on bronchial hyperreactivity in subjects with seasonal asthma. 9730791. In: Respiration; international review of thoracic diseases, Jg. 65, H. 4, S. 265–269.
- 113 17284999
von Schacky, Clemens (2007): Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. 17284999. In: Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, Jg. 10, H. 2, S. 129–135.
- 114 11978911
Warke, T. J.; Fitch, P. S.; Brown, V.; Taylor, R.; Lyons, J. D M; Ennis, M.; Shields, M. D. (2002): Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. 11978911. In: Thorax, Jg. 57, H. 5, S. 383–387.
- 115 8693439
West JV, Robertson CF Roberts R. Olinsky A. (1996): Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. 8693439. In: Thorax, Jg. 51, H. 6, S. 590–595.

116 12137622

Woods, R. K.; Thien, F. C.; Abramson, M. J. (2002): Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. 12137622. In: Cochrane database of systematic reviews (Online), H. 3, S. CD001283.

117 10592466

Young, S. S.; Ritacco, G.; Skeans, S.; Chapman, R. W. (1999): Eotaxin and nitric oxide production as markers of inflammation in allergic cynomolgus monkeys. 10592466. In: International archives of allergy and immunology, Jg. 120, H. 3, S. 209–217.

Abkürzungen

AA	Arachidonsäure
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
n3-PUFA	Omega-3-Fettsäuren
NO	Stickstoffmonoxid
eNO	expiratorisches Stickstoffmonoxid
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
IgE	Immunglobulin E
FEV ₁	Einsekundekapazität
PD ₅	Provokationsdosis bei der es zu einem 5% Abfall der FEV ₁ kommt
PD ₂₀	Provokationsdosis bei der es zu einem 20% Abfall der FEV ₁ kommt
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
WHO	Weltgesundheitsorganisation
GINA	Global Initiative for Asthma
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
EPA	Eicosapentaensäure
EBC	Atemkondensat (exhaled breath condensate)
STA	Stearinsäure
GLA	Gammalinolensäure
DHA	Docosahexaensäure
SAFA	Ungesättigte Fettsäuren (saturated fatty acids)
MUFA	Einfach ungesättigte Fettsäuren (monounsaturated fatty acids),
ALA	Linolensäure
LA	Linolsäure

Danksagung

An erster Stelle gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. S. Zielen für die Vergabe des Themas der hier vorliegenden Dissertation. Seine Mühe und Sorgfalt bei der wissenschaftlichen Betreuung sowohl bei der Durchführung, als auch bei der Auswertung der hier vorliegenden Studie haben das zu Stande kommen dieser Dissertation entscheidend gefördert. Mit vielen wertvollen Hinweisen hinsichtlich der Durchführung und Auswertung der vorliegenden Studie hat er es geschafft meine Kenntnisse und mein Interesse in den wissenschaftlichen Gebieten weiter steigern.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. R. Kitz und Herrn Dr. med. O. Eickmeier für die engagierte Betreuung des praktischen Teils der Dissertation danken.

Herrn PD. Dr. med. M. Rose und Herrn Dr. rer. nat. R. Schubert danke ich ferner für die Durchsicht und Korrektur meines Manuskriptes, sowie für die Betreuung bei der Durchführung und Auswertung der Studie.

Herrn Rosenberger Danke ich für die Erstellung der Abbildungen in der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Adrian Lieb
Geburtsdatum: 02.09.1980
Beruf der Mutter: Kinderkrankenschwester
Beruf des Vaters: Radio- und Fernsehtechniker

Schulbildung/Ausbildung:

Bis Juli 2000 :

Besuch des Gymnasialzweiges der Gesamtschule am Ried in Frankfurt, mit Schulabschluß Abitur

10/00 - 09/01:

Zivildienst im Universitätsklinikum Frankfurt auf der kinderchirurgischen Station

ab 10/2001:

Student im Fachbereich Medizin an der JWG-Universität Frankfurt, mit Nebenbeschäftigung auf verschiedenen Stationen und in verschiedenen Ambulanzen der Kinderklinik und der Radiologie

Oktober 2003:

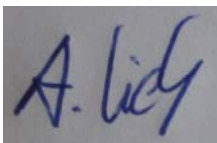
Erstes Staatsexamen (Physikum)

08/06 – 09/07:

Praktisches Jahr (Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Wahlfach Pädiatrie)

Dezember 2007

Erteilung der Approbation als Arzt

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "A. Lieb".

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Einfluss von n3-PUFA auf den Verlauf des expiratorischen NO unter niedrig-dosierter Allergenbelastung bei milden allergischen Asthmatikern

Im Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. S. Zielen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

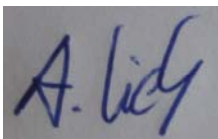
Die vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Asthma after Low-Dose Allergen Challenge.

Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, Lieb A, Sommerer PC, Moskovits J, Alberternst H, Bohles HJ, Schulze J, Zielen S.

International Archives of Allergy and Immunology.

2008 Nov 11;148(4):321-329



Frankfurt am Main, den 26. Januar. 2009