

Orthomolekulare Diagnostik, Prävention und Therapie am Beispiel der Omega-3-Fettsäuren und ihrer Metabolite

Karlheinz Schmidt¹ und Wolfgang Bayer²

Zusammenfassung

Die Therapie mit Omega-3-Fettsäuren, insbesondere Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), hat in den letzten 10 Jahren einen festen Stellenwert in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie chronisch entzündlicher Erkrankungen mit autoimmuner Komponente gefunden. Auf der Basis eines Fettsäurestatus ist ein gezielter Einsatz dieser Substanzen möglich. Omega-3-Fettsäuren sind Ausgangspunkt einer Vielzahl von Metaboliten, deren Funktionsweise in den letzten Jahren aufgeklärt werden konnte. Nicht nur die Modulation von Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-wirkungen bestimmt die therapeutische Aktivität der Omega-3-Fettsäuren, sondern vielmehr auch neu entdeckte Substanzen wie Lipoxine, Resolvine, Protectine und Maresine. Deren Wirkung basiert nicht zuletzt auf einer aktiven Abregulation entzündlicher Prozesse. Damit haben sich die Omega-3-Fettsäuren zu einem wichtigen Bestandteil der orthomolekularen Diagnostik und Therapie entwickelt.

Schlüsselwörter

Omega-6-Fettsäuren, Omega-3-Fettsäuren, Eicosanoide, Lipoxine, Resolvine

Definition

Unter orthomolekularer Medizin versteht man: „Die Erhaltung guter Gesundheit (Prävention) sowie die Behandlung von Krankheiten (Therapie) durch die Veränderung der Konzentrationen von

Substanzen im menschlichen Organismus, die normalerweise im Körper vorhanden und für die Gesundheit erforderlich sind“ (Linus Pauling, 1968).

Essentialität

Diese Definition des Begriffs „Orthomolekulare Medizin“ trifft ganz besonders zu für alle essenziellen Nährstoffe wie die meisten Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, manche Aminosäuren und manche Fettsäuren. Sie gilt aber auch für eine Vielzahl von Nährstoffen, bei denen zwar eine Eigensynthese im menschlichen Körper möglich ist, diese aber unter bestimmten Bedingungen nicht ausreicht, um den Bedarf zu decken. Hierzu zählen beispielsweise Vitamin D besonders im Winterhalbjahr und viele andere Mikronährstoffe unter den Bedingungen einer reduzierten Biosynthese oder eines erhöhten Bedarfs. Man spricht in diesem Fall von Nährstoffen mit fakultativer Essentialität.

Die Definition des Begriffs „Orthomolekulare Medizin“ trifft darüber hinaus auch auf eine Vielzahl sekundärer Pflanzenstoffe zu, die bei üblicher Ernährung regelmäßig im Körper vorkommen und sich bei verstärkter Zufuhr entsprechend positiv bemerkbar machen können, wie z. B. manche Flavonoide, Terpene, Carotinoide etc.

Von Bedeutung ist im Rahmen der orthomolekularen Prävention und Therapie auch die Tatsache, dass in vielen Fällen nicht die Nährstoffe selbst, sondern erst ihre Metabolite die erwünschten Wirkungen entfalten. Ein gutes Beispiel hierfür ist Vitamin D, das bei verstärkter Zufuhr im Sinne der orthomolekularen Medizin erst nach entsprechender Hydroxylierung die erwünschten vielfältigen Wirkungen entfaltet.

Besonders eindrucksvoll lässt sich das präventive und therapeutische Potenzial der orthomolekularen Medizin am Beispiel der Fettsäuren demonstrieren.

Essenzielle Fettsäuren

Dass es sich bei den Fettsäuren um essenzielle Nährstoffe handelt, wurde bereits 1929 von Burr et al. (7) im Tierversuch nachgewiesen. Zahlreiche nachfolgende Studien haben unzweifelhaft gezeigt, dass insbesondere mehrfach ungesättigte Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren für zentrale Funktionen des menschlichen Organismus unerlässlich und damit essenziell sind.

Omega-6-Fettsäuren

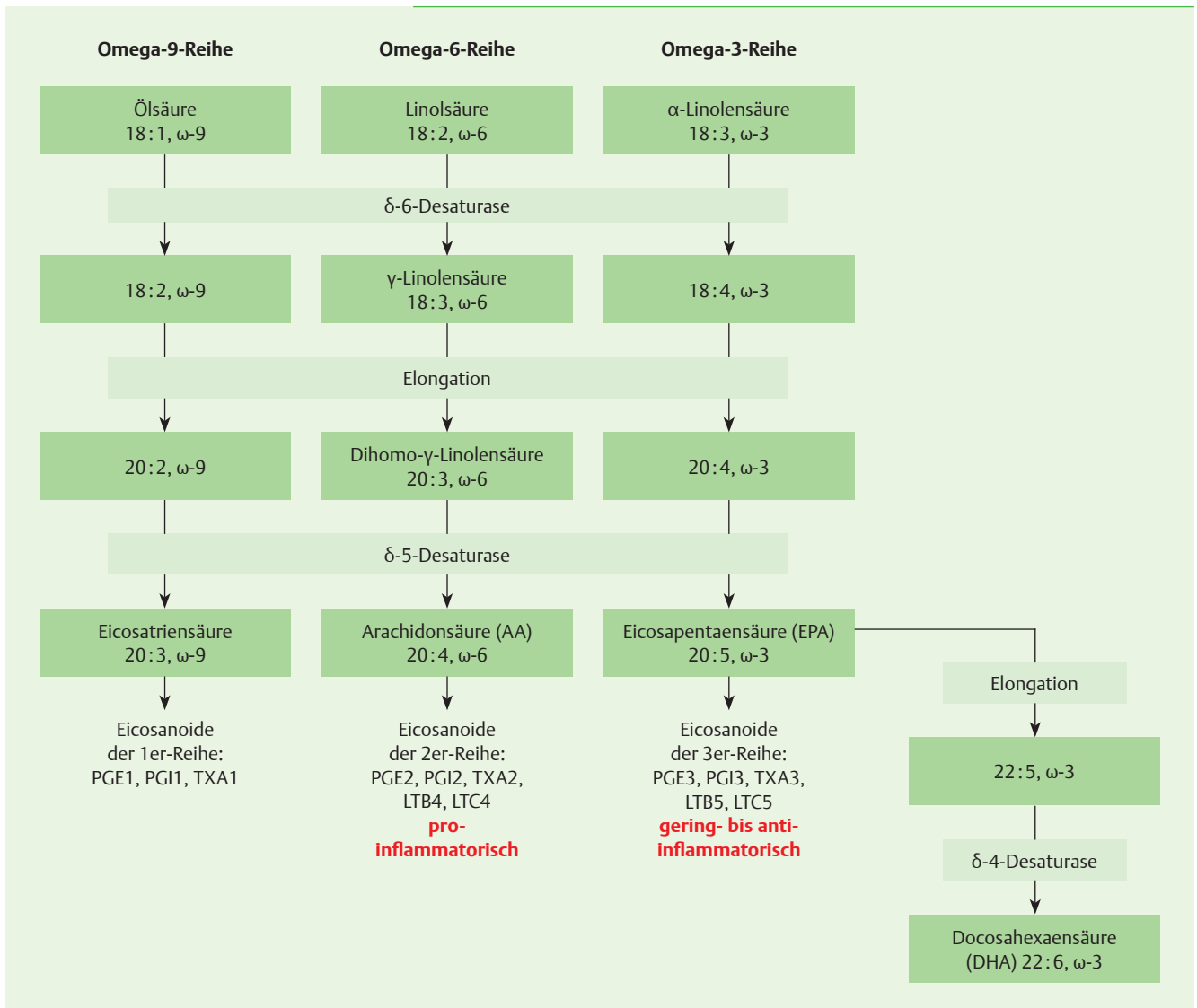
Essenzieller Leitnährstoff der Omega-6-Fettsäuren ist die Linolsäure (C 18:2), die in vielen Pflanzenölen und in Margarine reichlich enthalten ist. Aus der Linolsäure lassen sich länger-kettige Omega-6-Fettsäuren wie z. B. Arachidonsäure (C 20:4) durch entsprechende Elongasen und Desaturasen enzymatisch aufbauen (► Abb. 1). Arachidonsäure ist aber auch im Fettanteil vieler tierischer Lebensmittel in reichlichem Maß enthalten, sodass in Deutschland insgesamt von einer Überversorgung mit Omega-6-Fettsäuren auszugehen ist. Damit sind Omega-6-Fettsäuren im Hinblick auf die orthomolekulare Prävention und Therapie derzeit von eher geringer Bedeutung.

Omega-3-Fettsäuren

Völlig anders stellt sich die Situation bei den Omega-3-Fettsäuren dar. Essenzieller Leitnährstoff der Omega-3-Fettsäuren ist die alpha-Linolensäure (C 18:3), die lediglich in Leinöl in reichlichem Maß enthalten ist (ca. 60%). Der enzymatische Aufbau von der alpha-Linolensäure zu

¹ Experimentelle Medizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

² Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik Labor Dr. Bayer im synlab MVZ Leinfelden



► **Abb. 1** Metabolisierungswege der Omega-3-, -6- und -9-Fettsäuren aus den Ausgangssubstanzen Ölsäure, Linolsäure und α-Linolensäure.

den ebenfalls essentiellen und funktionell besonders wichtigen längerkettigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (C 20:5) (EPA) und Docosahexaensäure (C 22:6) (DHA) mittels entsprechender Desaturasen und Elongasen ist zwar prinzipiell möglich (► **Abb. 1**), allerdings limitiert und vielfach nicht bedarfsdeckend. Längerkettige Omega-3-Fettsäuren sind jedoch im Fettanteil von Kaltwasser-Meerestischen wie z. B. Makrelen oder Heringen reichlich enthalten.

Zufuhr und Bedarf

Die Untergrenze des Bedarfs an Omega-3-Fettsäuren (400mg/Tag) und insbesondere an EPA und DHA (200mg/Tag) wird

in Deutschland durch die nutritive Zufuhr ebenso wenig erreicht wie das wünschenswerte Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von 5:1 im Fettanteil der täglichen Nahrung.

Bei Patienten unter Langzeit-Sondenahrung ohne jede Zufuhr an Omega-3-Fettsäuren konnten schwere Mangelsymptome nachgewiesen werden, die sich unter Gabe von Lein- bzw. Fischöl vollkommen beheben ließen (5). Insbesondere kommt es bei Kindern unter einer unzureichenden Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren zu einer starken Wachstumsretardierung und nach Gabe von Omega-3-Fettsäuren zu einem entsprechenden Wachstumsschub (6).

Auf die herausragende Bedeutung einer wünschenswerten Balance zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren für eine Vielzahl von Organfunktionen wurde 2003 von Harbige hingewiesen (11). Damit werden höhere Zufuhren an Omega-3-Fettsäuren zu einem Paradebeispiel für das Potenzial der orthomolekularen Prävention und Therapie.

Orthomolekulare Diagnostik

Die höheren Zufuhren an Omega-3-Fettsäuren im Sinne der orthomolekularen Medizin sollten stets auf der Grundlage einer entsprechenden individuellen orthomolekularen Diagnostik erfolgen. Besonders geeignet ist dabei die Erhebung

eines Fettsäurenprofils, um insbesondere die mehrfach ungesättigten Fettsäuren und die Relation von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren in den Plasma-Lipoproteinen zu erfassen (► Abb. 2). Daneben sind auch die Membran-Phospholipide ein wichtiger Speicher für Omega-3-Fettsäuren und dienen als Vorstufe für die Biosynthese hochaktiver Metabolite. Von besonderer Bedeutung ist die Diagnostik orthomolekular relevanter Fettsäuren auch während der Schwangerschaft, da der Embryo bzw. Fetus einen besonders hohen Bedarf an Omega-3-Fettsäuren aufweist. Auch die Untersuchung des Fettsäureprofils der Muttermilch ist eine wichtige Maßnahme der orthomolekularen Diagnostik im Hinblick auf die frühkindliche Entwicklung,

insbesondere des zentralen Nervensystems.

Metabolite der Omega-3-Fettsäuren

Nachdem in den letzten Jahrzehnten in einer Vielzahl experimenteller und klinischer Studien die positiven Wirkungen höherer Zufuhren an Omega-3-Fettsäuren bei einer Reihe insbesondere entzündlicher Erkrankungen wie z.B. Arthritis (14) oder Colitis (12), aber auch bei Autoimmunerkrankungen wie Asthma (3), bei Herz-Kreislauf Erkrankungen (16) und vielfältigen weiteren pathologischen Prozessen zweifelsfrei nachgewiesen wurden (Top-down-Studien), hat sich die Forschung in den letzten Jahren stärker

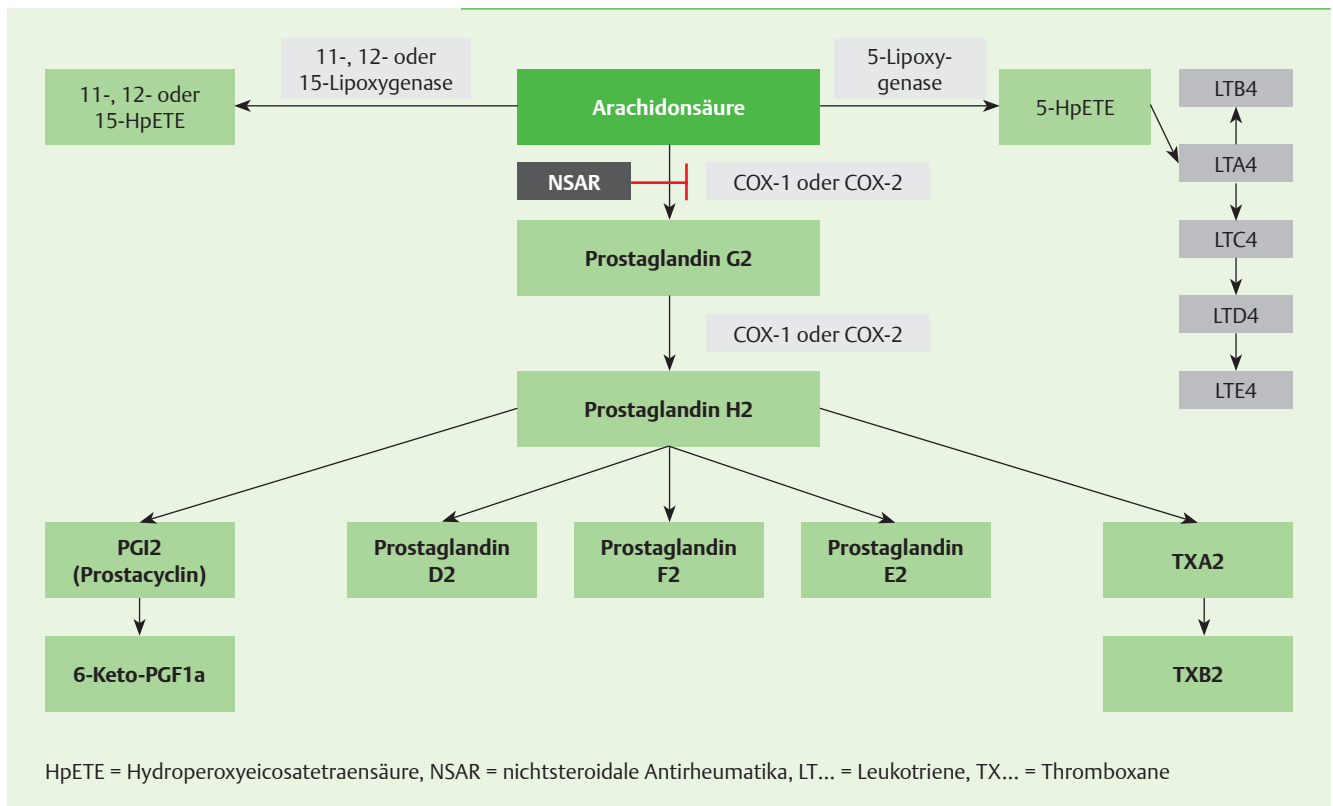
auf die Aufklärung der beteiligten Wirkungsmechanismen konzentriert (Bottom-up-Studien).

Dabei hat sich gezeigt, dass – ähnlich wie bei Vitamin D – die Omega-3-Fettsäuren vielfach nicht als solche wirksam werden, sondern in erster Linie als gespeicherte Vorstufen für verschiedene hochaktive Metabolite mit einem breiten Wirkspektrum zu betrachten sind.

Eine Gruppe dieser Metabolite sind die sog. klassischen Eicosanoide, zu denen so wichtige Stoffklassen wie Prostaglandine, Prostacycline, Leukotriene oder Thromboxane gehören. Für ihre Forschungen zu den Eicosanoiden erhielten die Wissenschaftler S. Bergström, B. Samuelsson und J. Vane 1982 den Nobelpreis für Medizin.

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Normalbereich	Einheit	Diagramm
Gesättigte Fettsäuren					
Myristinsäure 14:0	19	17	10–80	mg/l	
Palmitinsäure 16:0	515	477	500–900	mg/l	
Stearinsäure 18:0	168	147	150–270	mg/l	
Arachinsäure 20:0	3	4	3–12	mg/l	
Behensäure 22:0	11	13	8–32	mg/l	
Einfach ungesättigte Fettsäuren					
Palmitoleinsäure 16:1, n-7	31	33	30–150	mg/l	
Ölsäure 18:1, n-9	488	520	450–850	mg/l	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 3					
alpha-Linolensäure 18:3, n-3	112+	11	15–30	mg/l	
Eicosapentaensäure (EPA) 20:5, n-3	49	15	20–55	mg/l	
Docosahexaensäure (DHA) 22:6, n-3	59	52	50–110	mg/l	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 6					
Linolensäure 18:2, n-6	832	811	810–1320	mg/l	
gamma-Linolensäure 18:3, n-6	7–	15	10–30	mg/l	
Homo-gamma-Linolensäure 20:3, n-6	30–	45	32–75	mg/l	
Arachidonsäure (AA) 20:4, n-6	167–	193	185–335	mg/l	
Quotienten					
Quotient gesättigte/ungesättigte FS	0,40	0,39	0,40–0,60		
Quotient Omega-6-/Omega-3-FS	4,7–	13,6	5–14	Zielwert: 5	
Quotient AA/EPA	3,4	12,9	bis 4		
Omega-3-Index	4,3–	2,8	6–8%		
Cholesterin und Triglyzeride					
Cholesterin	167	167	150–200	mg/dl	
HDL-Cholesterin	47	45	40–80	mg/dl	
LDL-Cholesterin	110	111	50–130	mg/dl	
Triglyzeride	74	79	50–200	mg/dl	

► **Abb. 2** Fettsäurestatus im Serum vor und nach 3-monatigem Konsum von 2 EL/Tag Leinöl (ca. 55% α -Linolensäure): Deutlicher Anstieg von α -Linolensäure und EPA, nicht jedoch von DHA. Offensichtlich kann der Mensch α -Linolensäure nicht zu DHA metabolisieren – im Gegensatz zu manchen Tierarten (z. B. Fische).



► **Abb. 3** Metabolisierungskaskade der Arachidonsäure durch Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen [nach Simmons (22)].

Eine zweite Gruppe hochaktiver Metabolite der Omega-3-Fettsäuren sind mehrfach hydroxylierte, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, zu denen so wichtige Stoffgruppen gehören wie die Resolvine, die Protektine/Neuroprotektine oder die Maresine (19).

Klassische Eicosanoide

Unter der Bezeichnung Eicosanoide fasst man die Metabolite der mehrfach ungesättigten C20-Fettsäuren (vom griechischen *eikosi* = zwanzig) zusammen. Substrate für die Metabolisierung sind in erster Linie die aus Membranphospholipiden freigesetzten Fettsäuren Arachidonsäure (AA) und Eicosapentaensäure (EPA). Für die Metabolisierung wesentliche Enzyme sind die Cyclooxygenasen-1 und -2 (COX) sowie die Lipoxygenasen-5, -11, -12 und -15 (LOX), die in verschiedenen Zellen und Geweben in unterschiedlichem Maß exprimiert sind.

Bekannte Metabolite der ungesättigten C20-Fettsäuren sind Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane sowie verschiedene Leukotriene. ► **Abb. 3** zeigt beispielhaft die durch Cyclooxygenasen

und Lipoxygenasen gebildeten verschiedenen Eicosanoide, ausgehend von der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure (22). Ganz analog stellt sich die Metabolisierungskaskade für die Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure als Substrat dar, wobei anstelle der Prostaglandine der 2er-Reihe die der 3er-Reihe gebildet werden (s. ► **Abb. 1**).

Therapeutische Relevanz

Von großer funktioneller Bedeutung ist die Tatsache, dass die Metabolite innerhalb derselben Kaskade antagonistische Wirkungen haben können. So führt Prostacyclin (PGI2) zu Gefäßerweiterung und Gerinnungshemmung, während Thromboxan (TXA2) Gefäßverengung und Gerinnungsförderung bewirkt, obwohl beide unter der enzymatischen Wirkung von Cyclooxygenase aus dem identischen Substrat Arachidonsäure gebildet werden. Dies hat zur Folge, dass eine pharmakologische Inhibition der Metabolisierungskaskade durch Hemmung der Cyclooxygenase, wie sie beispielsweise durch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) erfolgen kann, gleichzeitig erwünschte und unerwünschte Wirkun-

gen nach sich zieht und damit fragwürdig ist. Einige COX-Hemmer mussten wegen der Nebenwirkungen vom Markt genommen werden.

Wesentlich effektiver und risikoärmer stellt sich die orthomolekulare Therapie mittels der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure dar, da das aus ihr gebildete Thromboxan (TXA3) wesentlich geringere Gefäßverengung und Gerinnungsförderung bewirkt als das aus Arachidonsäure gebildete Thromboxan (TXA2). Durch das höhere Substratangebot an Eicosapentaensäure im Vergleich zu Arachidonsäure wird mehr TXA3 und weniger TXA2 gebildet, sodass die therapeutische Effizienz gesteigert und gleichzeitig das Risiko von Nebenwirkungen verringert wird.

Dies ist ein Beispiel dafür, dass orthomolekulare Prävention und Therapie mit Nährstoffen dem Einsatz von Fremdmolekülen deutlich überlegen sein kann. Der direkte präventive und/oder therapeutische Einsatz der einzelnen Eicosanoide kommt schon allein aufgrund ihrer biokinetischen Eigenschaften, d.h. ihrer Kurzlebigkeit, nicht infrage.

Nicht klassische Metabolite

Neben den klassischen Eicosanoiden wurden in den letzten Jahrzehnten weitere funktionell hochaktive Metabolite der mehrfach ungesättigten Fettsäuren beschrieben. Hierzu gehören die Lipoxine, die Resolvine, die Protektine/Neuroprotektine und die Maresine.

Bei den Lipoxinen handelt es sich um trihydroxylierte Metabolite der Arachidonsäure (20), bei den Resolvinen der E-Reihe (RvE) um trihydroxylierte Metabolite der Eicosapentaensäure bzw. der Docosahexaensäure bei den Resolvinen der D-Reihe (RvD) (19), bei den Protektinen/Neuroprotektinen um Isomere der 10,17-Dihydroxydocosahexaensäure (8) und bei den Maresinen um Isomere der 7,14-Dihydroxydocosahexaensäure (21). Für die Funktionen dieser Metabolite ist die Stereochemie von entscheidender Bedeutung, da sie über die möglichen Wechselwirkungen mit den entsprechenden Rezeptoren entscheidet.

Therapeutische Relevanz

In einer Vielzahl experimenteller und klinischer Studien wurde die funktionelle Bedeutung dieser Metabolite untersucht, wobei sich zeigte, dass sie an der aktiven Rückregulation entzündlicher Prozesse beteiligt sind. Die Rückregulation entzündlicher Aktivitäten ist von zentraler Bedeutung im Rahmen der Wiederherstellung der physiologischen Stoffwechsel-Homöostase nach einem entzündlichen Schub. Bei zahlreichen systemischen Autoimmunerkrankungen unterschiedlicher Lokalisation wie etwa im Bereich der Gelenke, des Darmes, der Blutgefäße, des zentralen Nervensystems, der Haut etc. führt die unzureichende Rückregulation der entzündlichen Aktivität zur Chronifizierung und damit zu persistierenden funktionellen und strukturellen Problemen zunächst des betroffenen Gewebes und schließlich des Gesamtorganismus (18).

Natürlich spielen bei der Rückregulation entzündlicher Prozesse weitere Mechanismen eine Rolle, wie z.B. die Apoptose von Granulozyten und ihre Phagozytose durch Makrophagen (13) oder die Modulation von Annexin A1 durch Glukokortikoide (17).

Organspezifische Wirkungen

1. Der aus Eicosapentaensäure (EPA) gebildete Metabolit RvE1 zeigt bei entzündlichen bzw. allergischen Prozessen im Bereich des Respirationstraktes positive Wirkungen hinsichtlich einer verstärkten Rückregulation der Entzündungsaktivität im Sinne einer geringeren Infiltration von Granulozyten und einer verringerten Überempfindlichkeit bzw. Spastik der Bronchien (1).
2. In Studien mit RvE1 bei Colitis zeigen sich ebenfalls geringere Infiltrationen von Leukozyten und ein deutlich geringerer Gewichtsverlust in der behandelten Gruppe (2).
3. Von erheblicher funktioneller Bedeutung ist auch die Tatsache, dass RvE1 in die Regulation der durch ADP bedingten Aktivierung von Thrombozyten eingreift und damit antithrombotisch wirkt (9).
4. Bei Diabetes lassen sich durch Omega-3-Fettsäuren bzw. die entsprechenden Metabolite (Resolvine und Protektine) positive Wirkungen auf die Insulinsensitivität sowie auf die Adiponektin-Produktion nachweisen (10).
5. Besonders positiv zu bewerten ist auch die durch RvE1 bewirkte Rückregulation entzündlicher Aktivitäten am Auge, wie sich dies oftmals bei mangelnder Tränenflüssigkeit ergibt. Ein therapeutischer Effekt konnte am Mausmodell gezeigt werden (15).
6. Im Rahmen der Rückregulation entzündlicher Aktivitäten kommt es auch zu einer deutlichen Abschwächung des Entzündungsschmerzes. Bei der peripheren Antinozizeption spielt insbesondere RvD1 als Metabolit der Docosahexaensäure eine wesentliche Rolle (4).

Fazit

Die orthomolekulare Prävention und Therapie mit den Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) ist in den letzten Jahren durch die Strukturaufklärung ihrer hydroxylierten Metabolite in ihren Wirkungsmechanismen entscheidende Schritte vorangekommen.

Ähnlich wie im Falle des Vitamin D wirken die hydroxylierten Metabolite von EPA und DHA im Sinne von Geweshormonen in nano- bis picomolaren Konzentrationen und treten aufgrund ihrer Stereochemie mit verschiedenen Rezeptoren und in unterschiedlichen Zellen in spezifische lokale Wechselwirkung.

Im Vordergrund der therapeutischen Wirkung steht die aktive Rückregulation entzündlicher Prozesse durch Reduzierung inflammatorischer Zytokine, Hemmung der Infiltration von Entzündungszellen und Steigerung der Phagozytose apoptotischer Granulozyten durch Makrophagen.

Dies erklärt die positiven Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren bei Arthritis, Colitis, allergischen Erkrankungen, entzündlichen Schmerzzuständen, kardiovaskulären Erkrankungen, in der Neuroprotektion und bei vielen anderen Störungen mit einer chronisch entzündlichen Komponente.

Wie bei der orthomolekularen Prävention und Therapie mit Vitamin D, so ist auch bei EPA und DHA ein direkter Einsatz der hydroxylierten Metabolite aufgrund ihrer Biokinetik wenig zielführend, vielmehr geht es darum, die Speicher zu vergrößern, aus denen die hochaktiven Metabolite im Bedarfsfall rekrutiert werden.

Die individuelle systematische Analyse der Fettsäuren und ihrer Metabolite (Lipidomics) hat sich als eine wesentliche diagnostische Voraussetzung für eine rationale orthomolekulare Prävention und Therapie bei einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunprozessen erwiesen.

Online

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1345461>

Literatur

- 1 Aoki H, Hisada T, Ishizuka T et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 509–515
- 2 Arita M, Yoshida M, Hong S et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects

- against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *PNAS* 2005; 102: 7671–7676
- 3 Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84–92
 - 4 Bang S, Yoo S, Yang TJ et al. 17(R)-resolvin D1 specifically inhibits transient receptor potential ion channel vanilloid 3 leading to peripheral antinociception. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 683–692
 - 5 Bjerve KS, Mostad IL, Thoresen L. Alpha-linolenic acid deficiency in patients on long-term gastric tube feeding: Estimation of linolenic acid and long-chain unsaturated n-3 fatty acid requirement in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 66–77
 - 6 Bjerve KS, Thoresen L, Børsting S. Linseed and cod liver oil induce rapid growth in a 7-year-old girl with n-3 fatty acid deficiency. *J Parenter Enter Nutr* 1988; 12: 521–525
 - 7 Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82: 345–367
 - 8 Butovich IA. On the structure and synthesis of neuroprotectin D1, a novel anti-inflammatory compound of the docosahexaenoic acid family. *J Lipid Res* 2005; 46: 2311–2314
 - 9 Fredman G, Van Dyke TE, Serhan CN. Resolvin E1 regulates adenosine diphosphate activation of human platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2005–2013
 - 10 Gonzalez-Periz A, Horrillo R, Ferré N et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J* 2009; 23: 1946–1957
 - 11 Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids* 2003; 38: 323–341
 - 12 Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y et al. Transgenic mice rich in omega-3 fatty acids are protected from colitis. *PNAS* 2006; 103: 11276–11281
 - 13 Kennedy AD, DeLeo FR. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection. *Immunol Res* 2009; 43: 25–61
 - 14 Kremer JM, Jubiz W, Michalek A et al. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, cross study. *Ann Intern Med* 1987; 106: 497–503
 - 15 Li N, He J, Schwartz CE et al. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26: 431–439
 - 16 Marchioli R, Avanzini F, Barzi F et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085–2103
 - 17 Perretti M, D'Acquisto F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 62–70
 - 18 Serhan CN, Brain SD, Buckley CD et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007; 21: 325–332
 - 19 Serhan CN, Clish CB, Brannon J et al. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000; 192: 1197–1204
 - 20 Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *PNAS* 1984; 81: 5335–5339
 - 21 Serhan CN, Yang R, Martinod K et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009; 206: 15–23
 - 22 Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 387–437



Prof. Dr. Dr. Karlheinz Schmidt
 Äußere Weilerstr. 12
 72810 Gomaringen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Karlheinz Schmidt hat Chemie und Humanmedizin studiert. Er ist Facharzt für Labormedizin und leitender Arzt im Labor Dr. Bayer im synlab-Verbund. Professur für Experimentelle Medizin an der Universität Tübingen. Zahlreiche Publikationen und Patente. Karlheinz Schmidt ist Gründungsherausgeber dieser Zeitschrift.

prof.dr.dr.schmidt@t-online.de



Dr. Wolfgang Bayer
 Labor Dr. Bayer
 im synlab MVZ
 Leinfelden-Echterdingen GmbH
 Max-Lang-Str. 58
 70771 Leinfelden-Echterdingen

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer absolvierte das Studium der Chemie an den Universitäten Freiburg und Tübingen. Seit 1978 in der Leitung des Laboratoriums für spektralanalytische und biologische Untersuchungen Dr. Bayer in Stuttgart tätig. Das Labor Dr. Bayer ist seit 2012 Mitglied der synlab-Gruppe und Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik am synlab-Standort Leinfelden. Er hat zahlreiche Publikationen und Bücher, u. a. über Mikronährstoffe wie Mineralstoffe, Vitamine und Fettsäuren, verfasst und ist Gründungsherausgeber dieser Zeitschrift.

info@labor-bayer.de