

# Fischöl und Vitamine: Wie beuge ich einem Schlaganfall vor?

Dr. Veronica Witte

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig  
SFB 1052 Obesity Mechanisms, Universität Leipzig

5. Prophylaxe-Seminar des Kompetenznetzes Schlaganfall  
Berlin, 29. November 2014

UNIVERSITÄT LEIPZIG

# Übersicht

- Ernährung und Schlaganfallrisiko
- Mediterrane Diät
- Vitamine
- Fischöl
- Potentielle Mechanismen



UNIVERSITÄT LEIPZIG

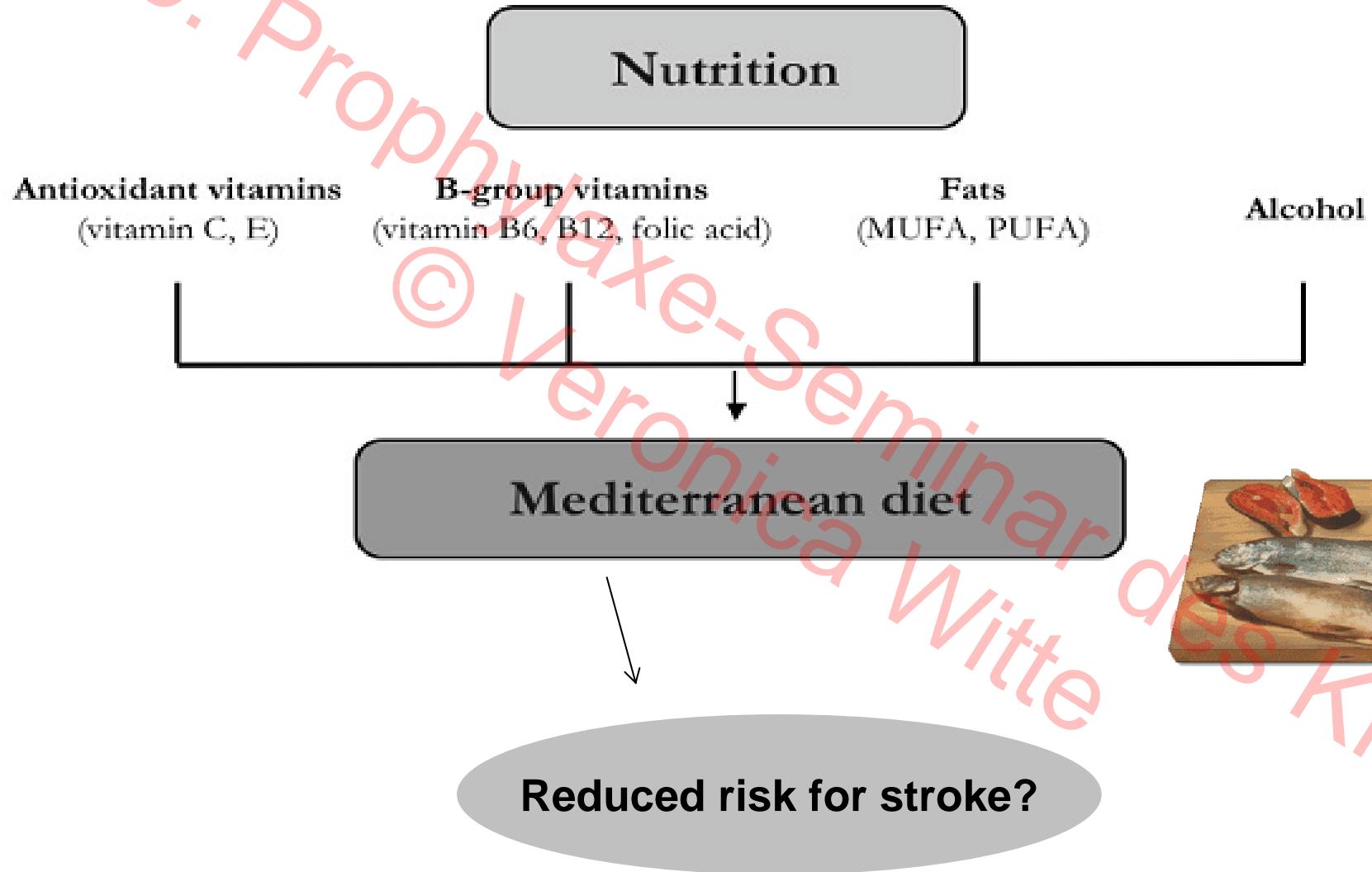
# Hintergrund

## 5. Prophylaxe Seminar Mediterrane Ernährung...



UNIVERSITÄT LEIPZIG

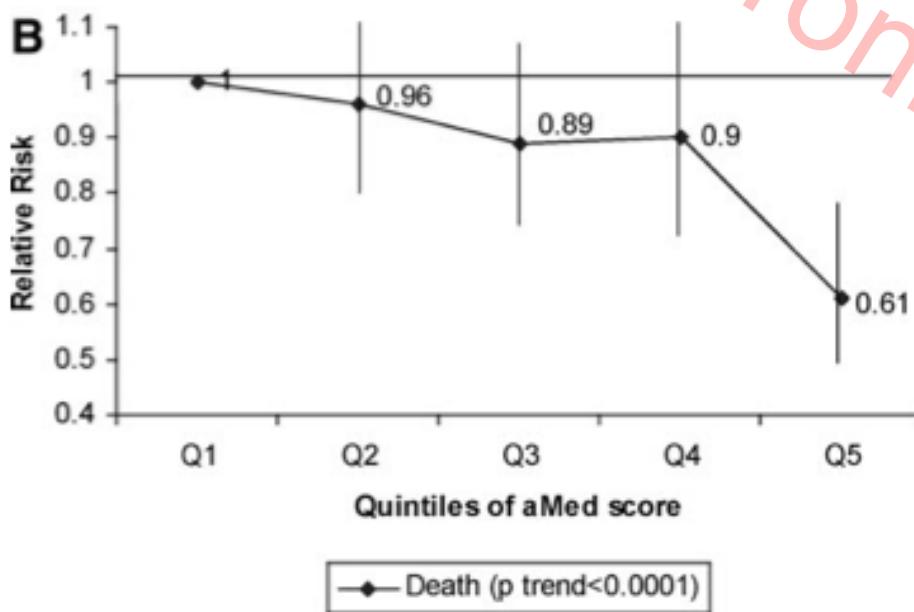
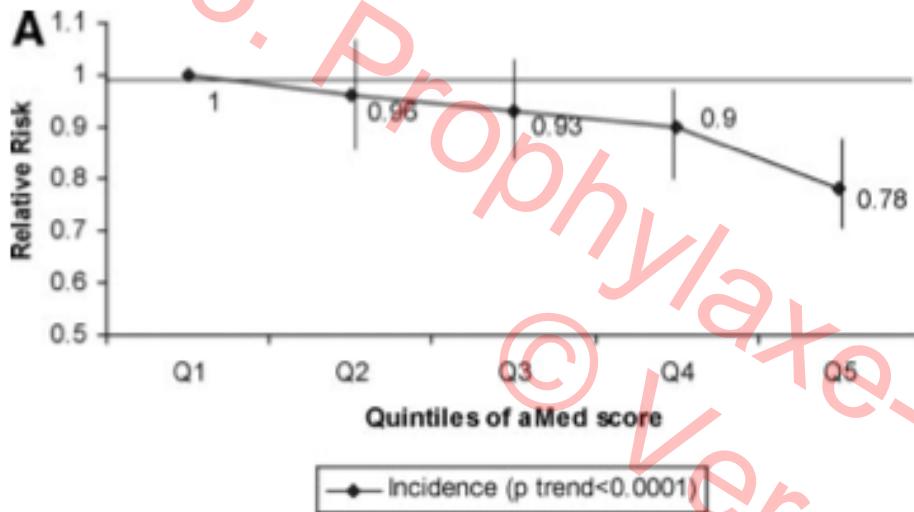
# Mediterrane Diät



Sofi et al., 2010

UNIVERSITÄT LEIPZIG

# Mediterrane Diät



Fung et al., 2009 Circulation

Schlaganfallrisiko verringert

n = 74.886 Frauen (Nurses Health Study)

20 Jahre follow-up

# Mediterrane Diät

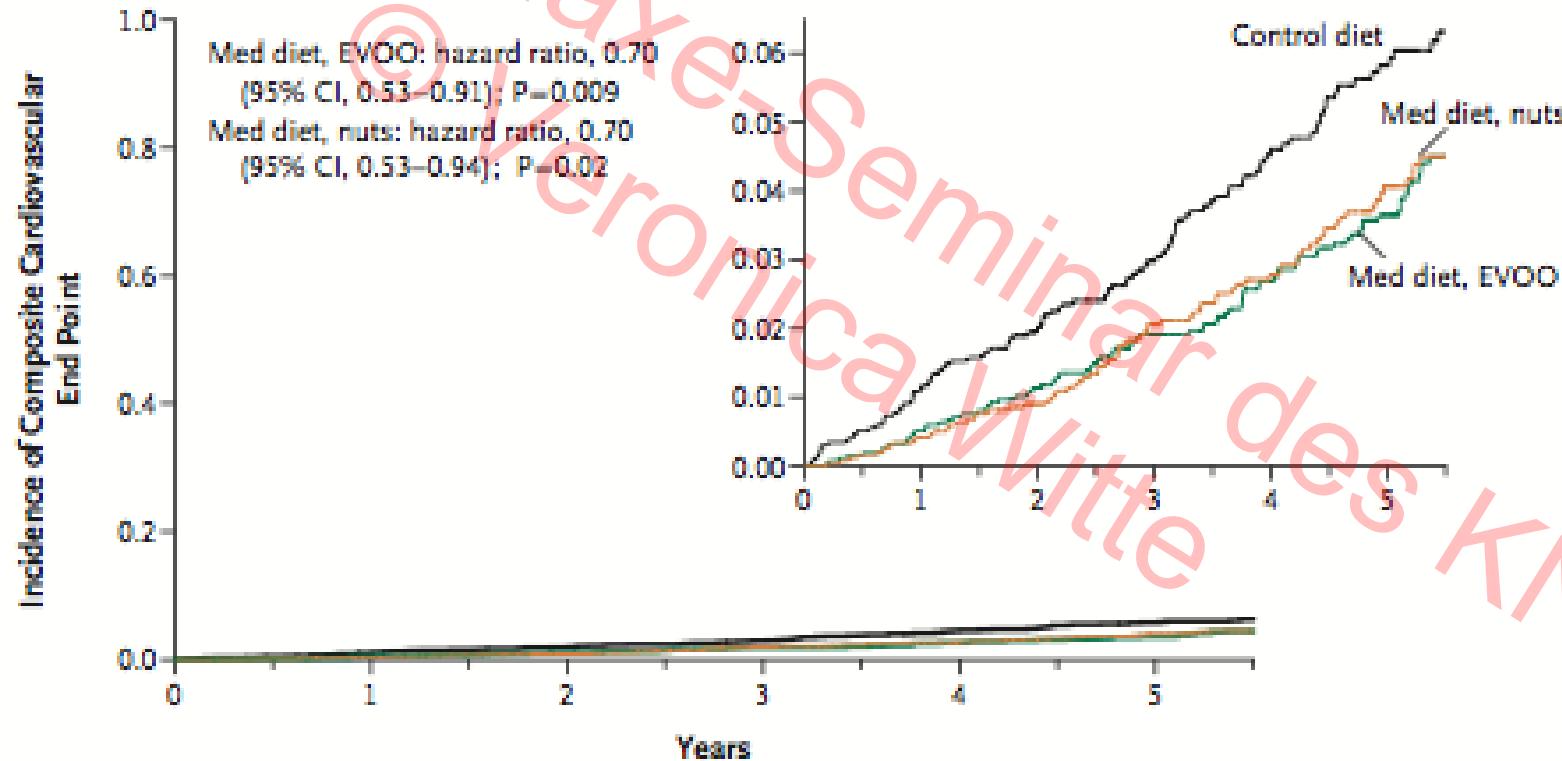
Estruch et al., 2013 N Engl J Med

n = 7447 at risk (PREDIMED study)

Interventionsstudie, 5 Jahre follow-up

30% Risikoreduktion!

## A Primary End Point (acute myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes)



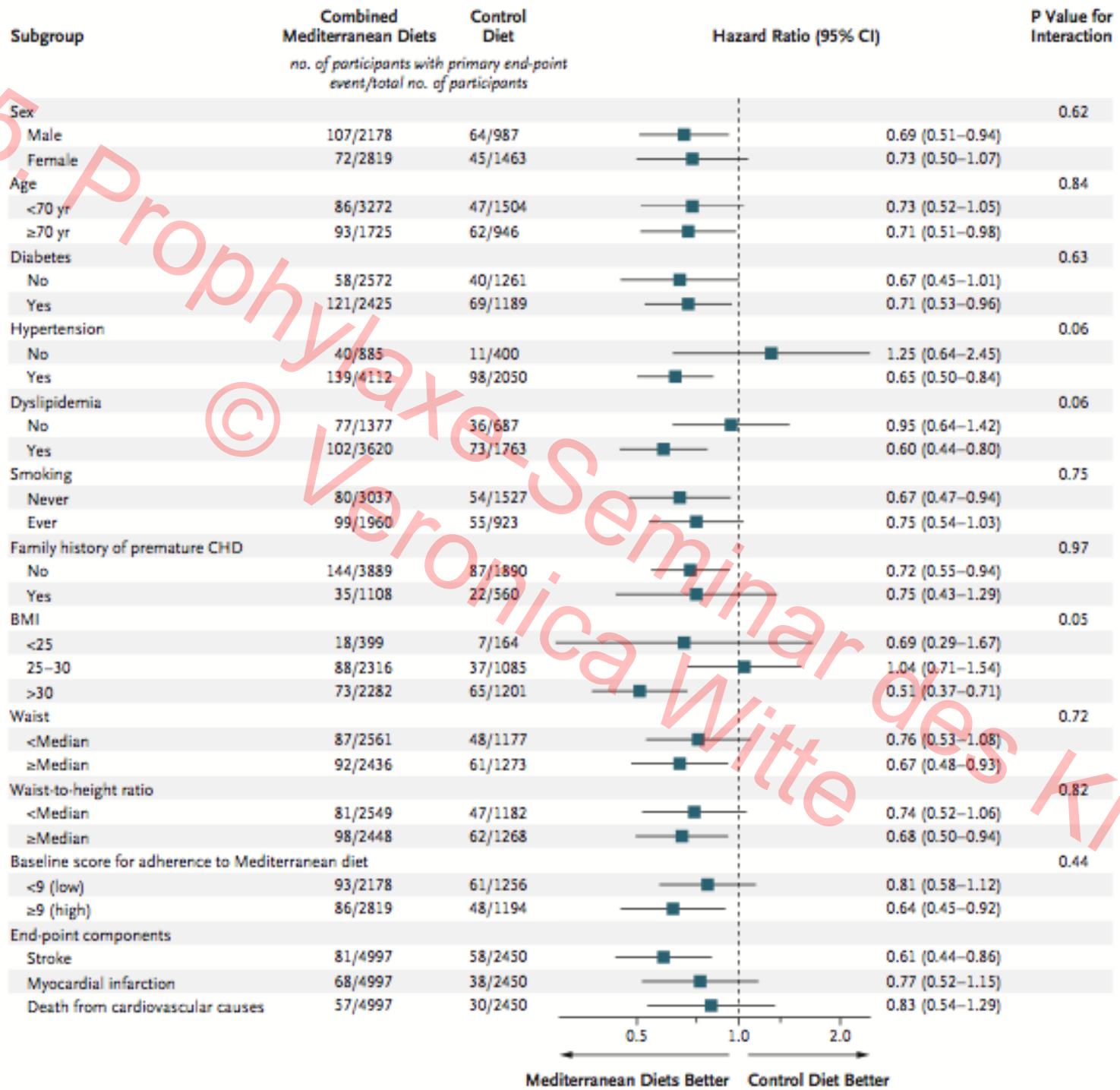
# Mediterrane Diät

Estruch et al., 2013 N Engl J Med

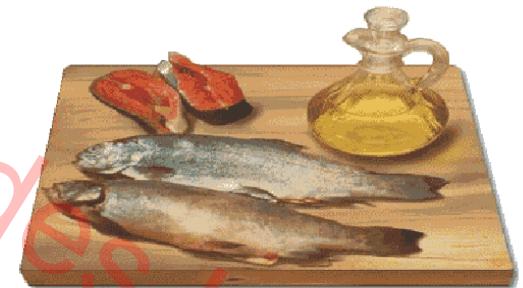
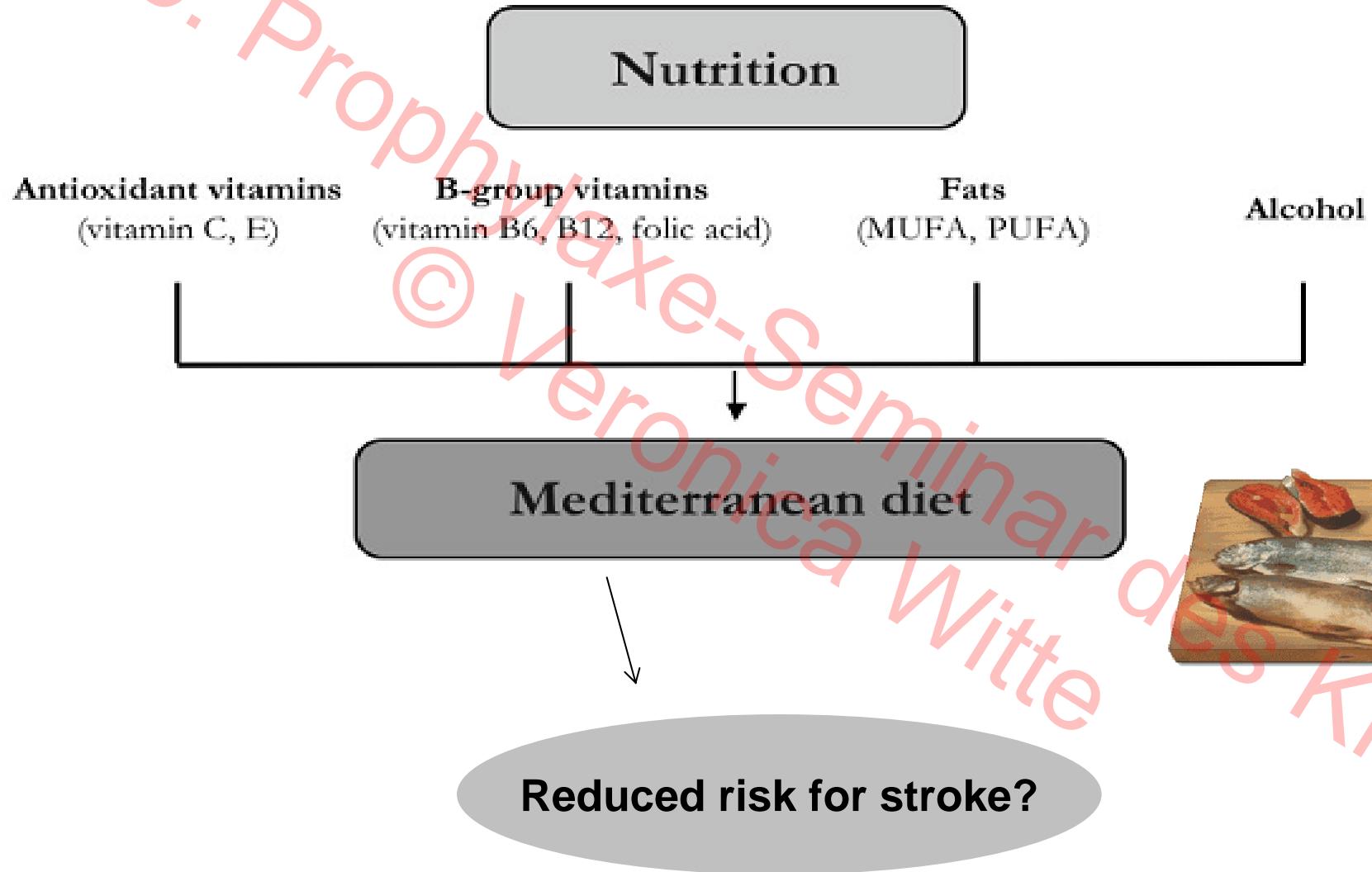
n = 7447 at risk (PREDIMED study)

Interventionsstudie, 5 Jahre follow-up

End Point	Mediterranean Diet with EVOO (N=2543)	Mediterranean Diet with Nuts (N=2454)	Control Diet (N=2450)	P Value†	
				Mediterranean Diet with EVOO vs. Control Diet	Mediterranean Diet with Nuts vs. Control Diet
Hazard ratio for Mediterranean diets combined vs. control (95% CI)					
Primary end point					
Unadjusted	0.70 (0.55–0.89)		1 (ref)	0.003	
Multivariable-adjusted 1§	0.71 (0.56–0.90)		1 (ref)	0.004	
Multivariable-adjusted 2¶	0.71 (0.56–0.90)		1 (ref)	0.005	
Secondary end points					
Stroke	0.61 (0.44–0.86)		1 (ref)	0.005	
Myocardial infarction	0.77 (0.52–1.15)		1 (ref)	0.20	
Death from cardiovascular causes	0.83 (0.54–1.29)		1 (ref)	0.41	
Death from any cause	0.89 (0.71–1.12)		1 (ref)	0.32	



# Mediterrane Diät



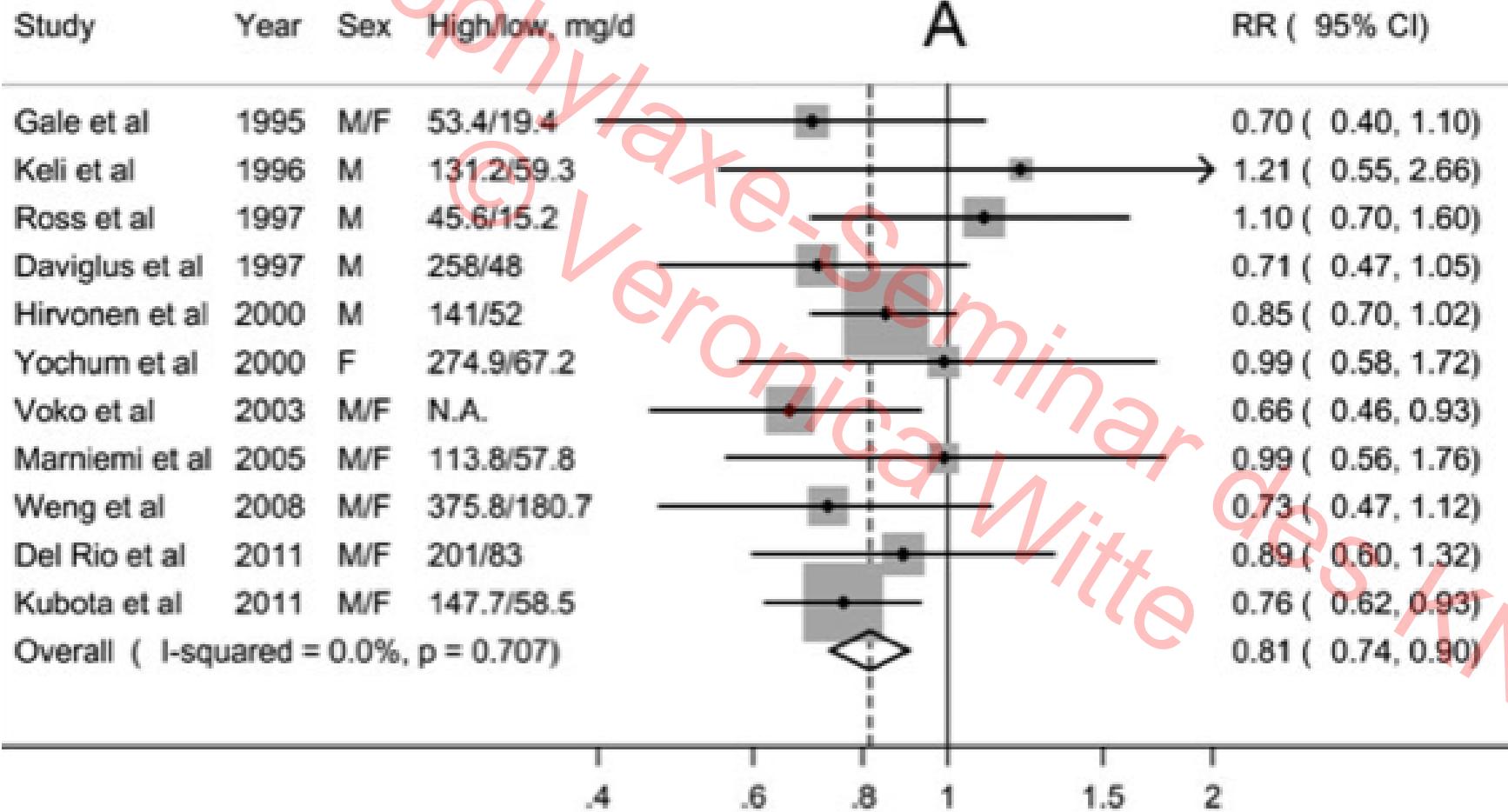
Sofi et al., 2010

UNIVERSITÄT LEIPZIG

# Vitamin C

Chen et al., 2013 J A H A

Meta-analyse mit prospektiven Studien (n= 11)

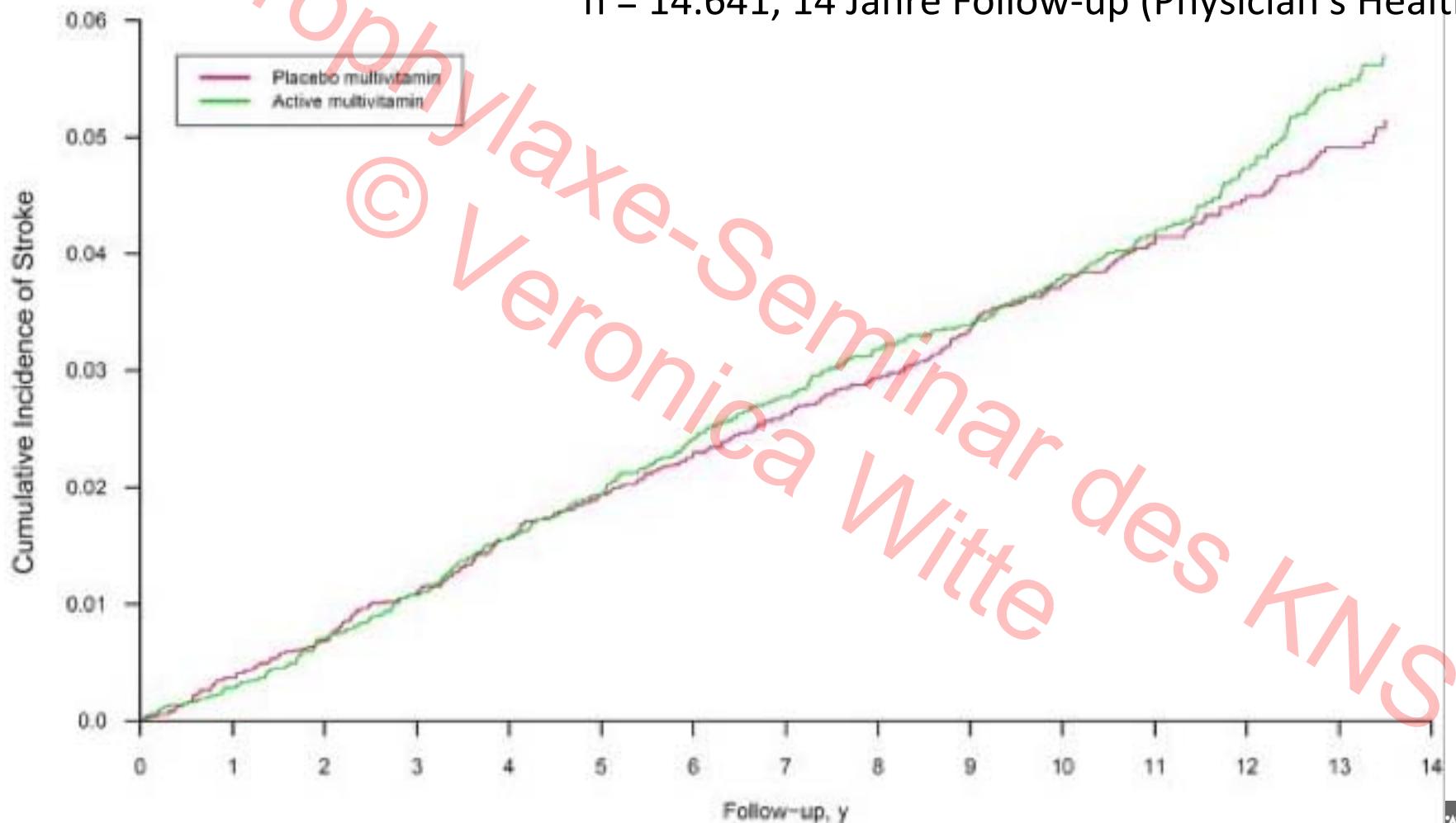


# Vitamin C

*Sesso et al., 2012 JAMA*

RCT mit multi-vitamin supplementation

n = 14.641, 14 Jahre Follow-up (Physician's Health Study)



# Omega-3 Fettsäuren

## Gesättigte Fettsäuren (FS)



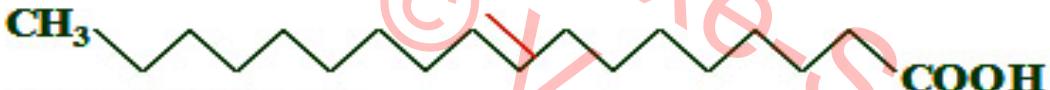
Stearinsäure (C18 : 0)

18 C-Atome; keine Doppelbindung



Olivenöl:  
14% SFA  
77% UFA  
9% MUFA

## Einfach ungesättigte FS



Ölsäure (C18 : 1  $\omega 9$ )

18 C-Atome; eine Doppelbindung am 9. C-Atom



Rapsöl:  
6% SFA  
66% UFA  
27% MUFA

## Mehrfach ungesättigte FS (Omega-6)



Linolsäure (C18 : 2  $\omega 6$ )

18 C-Atome; zwei Doppelbindungen; 1. am 6. C-Atom



Fisch:  
Omega 3  
(DHA + EPA)

## Mehrfach ungesättigte FS (Omega-3)



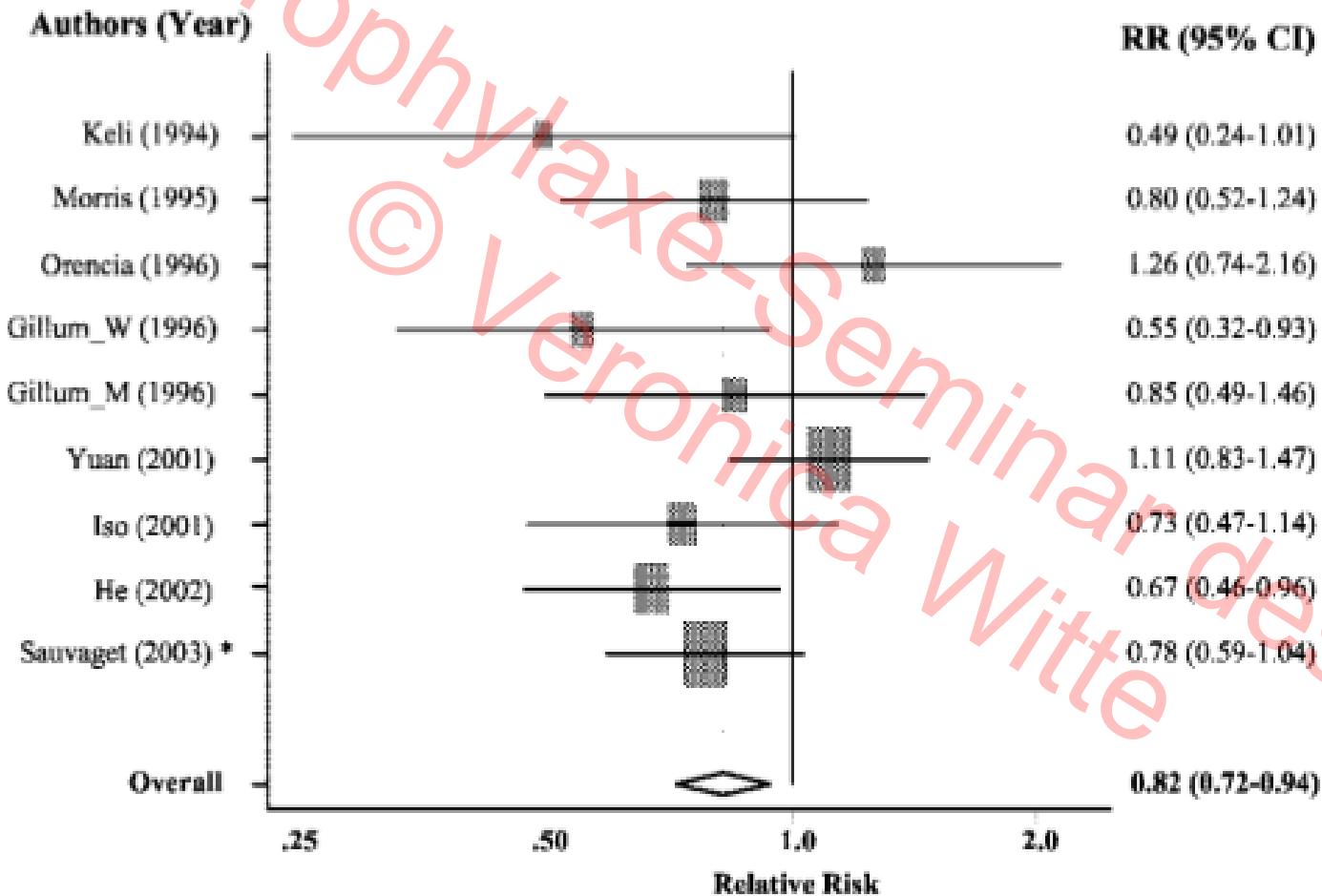
Linolensäure (C18 : 3  $\omega 3$ )

18 C-Atome; drei Doppelbindungen; 1. am 3. C-Atom

# Omega-3 Fettsäuren

## 5. Omega-3 in Observationsstudien

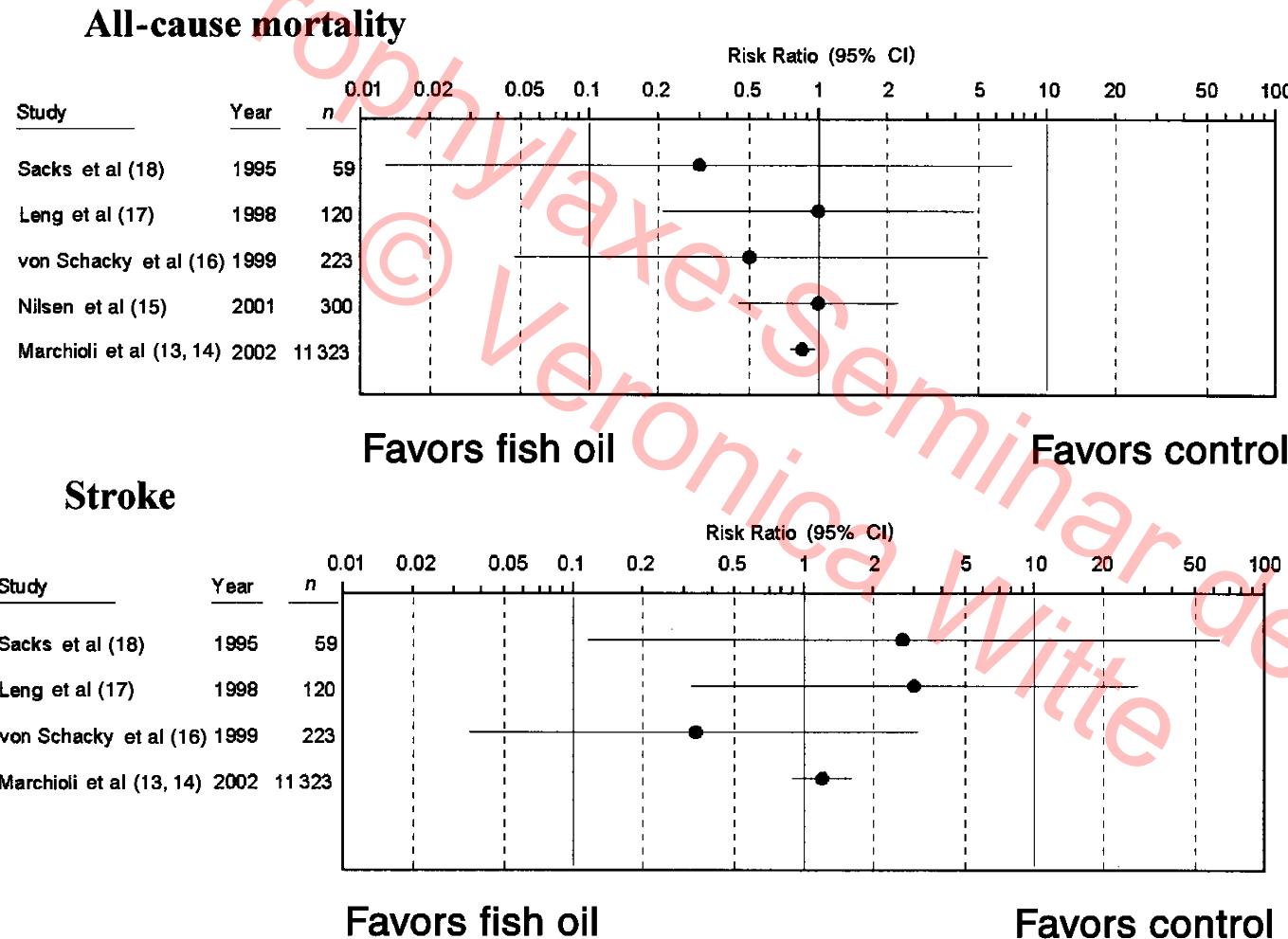
He et al., 2004 Stroke



# Omega-3 Fettsäuren

Omega-3 in clinical trials

Wang et al., 2006 Am J Clin Nutr



# Omega-3 Fettsäuren

Aktuelle Studien:

- Meta-analyse zeigte dass höherer Fischkonsum, aber nicht Fischöl-Supplementation, mit geringerem zerebro-vaskulären Risiko assoziiert ist  
*Chowdhury et al., 2012 BMJ*
- EPA und DHA, gemessen im Blut und über Ernährungsprotokolle:  
Positive Effekte auf das Kardiovaskuläre Risiko in großer multi-ethnischer Kohorte (n = 2837) *Otto et al., 2013 JAHA*

# Omega-3 Fettsäuren

Mögliche Ursachen für uneinheitliche Ergebnisse:

- Qualität der Studien oft unzureichend (Placebo-Kontrolle, Randomisierung, Verblindung, ..)
  - wenig RCTs
  - Verschiedene Probanden/Patientenpopulationen, Risikoanamnese
  - Vorheriger (hoher) **Konsum** an O3 – aber Studie in Japan (24 Jahre follow-up) zeigt positive Effekte trotz allgemein hohem Konsum Miyagawa et al., 2014 *Atherosclerosis*
  - Ernährung schwer messbar (**FFQ**), Zubereitung und Fischart beeinflussen O3-Gehalt (trans-Fettsäuren, etc.)
  - heterogene Messungen von Omega-3/Fischzufuhr
  - nicht immer für **Confounder** adjustiert
  - die meisten Fisch-Esser leben auch generell einen **gesünderen Lebensstil**
  - gesunde **Inhaltsstoffe** in Fischen neben Omega-3 Fettsäuren (z.B. Vitamin D)
- **Nebenwirkungen:** Gastrointestinal (Aufstoßen, Durchfälle), eher bei >3g /Tag

# Omega-3 Fettsäuren

## Empfehlungen für die Bevölkerung

Lorente-Cebrian et al., 2013 J Physiol Biochem

Table 3 Recommended daily fish and/or  $n=3$  LC-PUFAs (ALA, EPA and DHA) intakes from government and health organizations and scientific experts to particular diseases/collectives

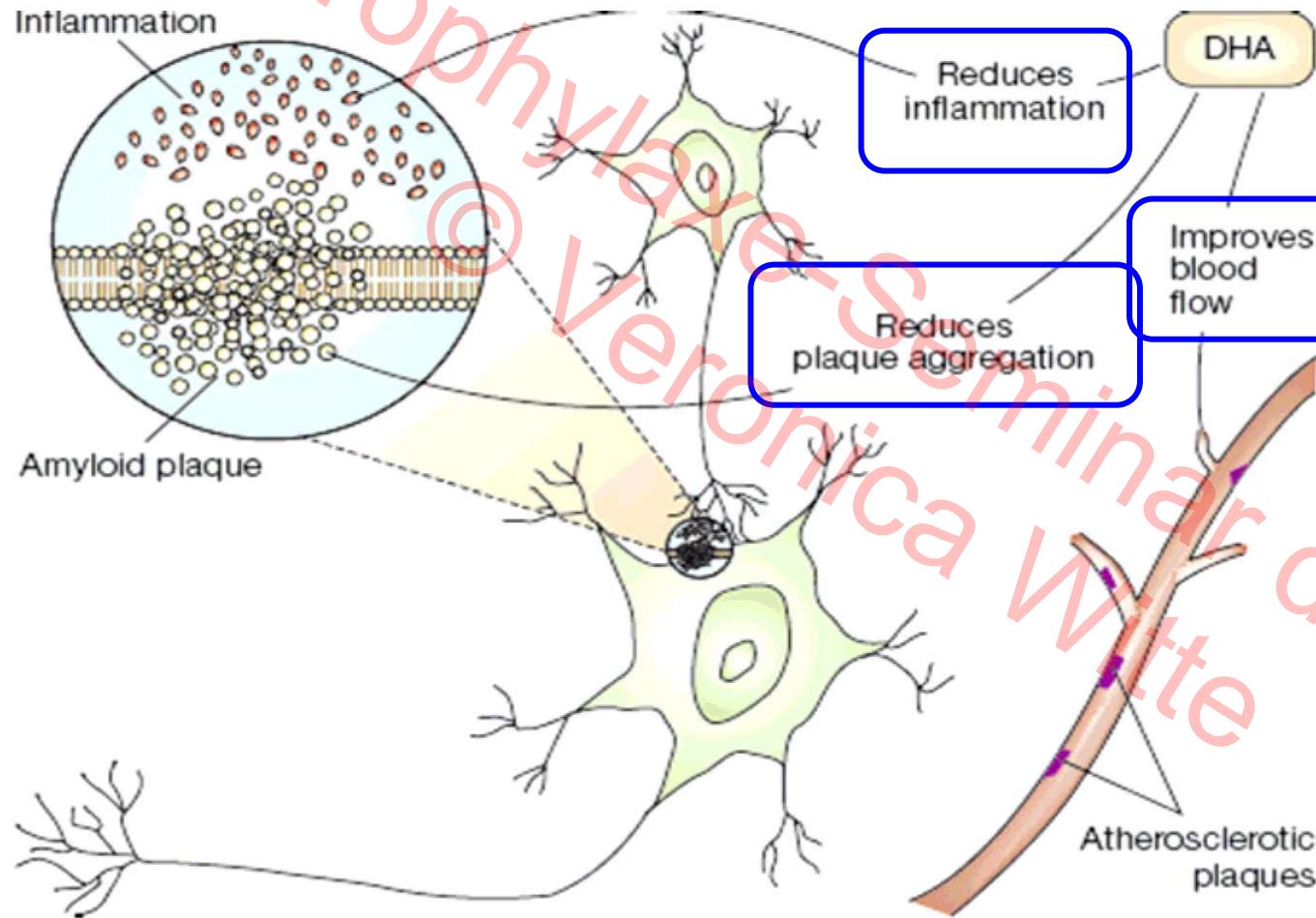
Organization or reference	Focus	Recommendation	
		High $n=3$ fish (weekly) <sup>a</sup>	$n=3$ LC-PUFAs (daily)
American Heart Association [69]	Primary prevention CHD For patients with CVD	2 servings	1 g/day
American Diabetes Association [6]	Primary prevention CHD	2 or more servings	
World Health Organization [33]	Primary prevention CHD	2 servings	200–500 mg of EPA+DHA
The American Dietetic Association [64]	Primary prevention CHD	2 servings	500 mg of EPA+DHA
Dutch Health Council [118]	Primary prevention CHD	2 servings	450 mg
United Kingdom Scientific Advisory Committee on Nutrition [125]	Primary prevention CHD	2 servings	450 mg of EPA+DHA
Australia and New Zealand National Health and Medical Research Council [3]	Primary prevention CHD (19 to 70 years of age)		610 mg (men) or 430 mg (women) of EPA+DHA
French organizations [77]	Primary prevention CHD	500 mg of EPA+DHA	
Superior Health Council of Belgium [115]	Primary prevention CHD		0.3 % energy (~670 mg) of EPA+DHA
International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids [52]	Primary prevention CHD		500 mg of EPA+DHA
European Food Safety Authority [109]	Maintenance of normal blood pressure. Maintenance of normal blood triglycerides		3.0 g EPA+DHA 2.0–4.0 g EPA+DHA

<sup>a</sup> 1 serving: ~112 g of fish

CHD Chronic Heart Disease, CVD Cardiovascular Disease

# Mechanismen: Omega-3 Fettsäuren

Mögliche Wirkmechanismen der Omega-3-Fettsäuren



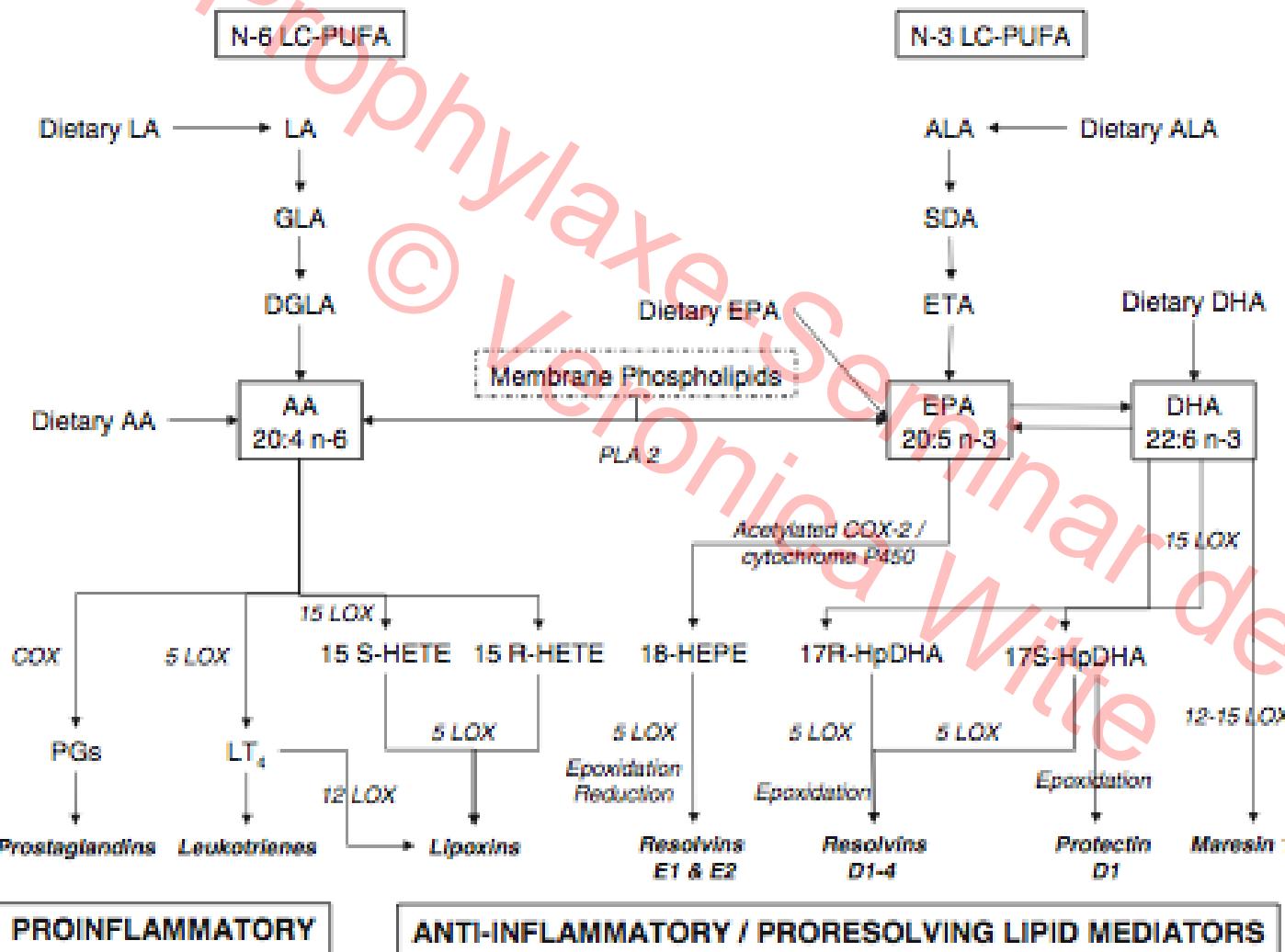
Fotuhi, 2009

Gomez-Pinilla, 2008 Nat Rev Neurosci

UNIVERSITÄT LEIPZIG

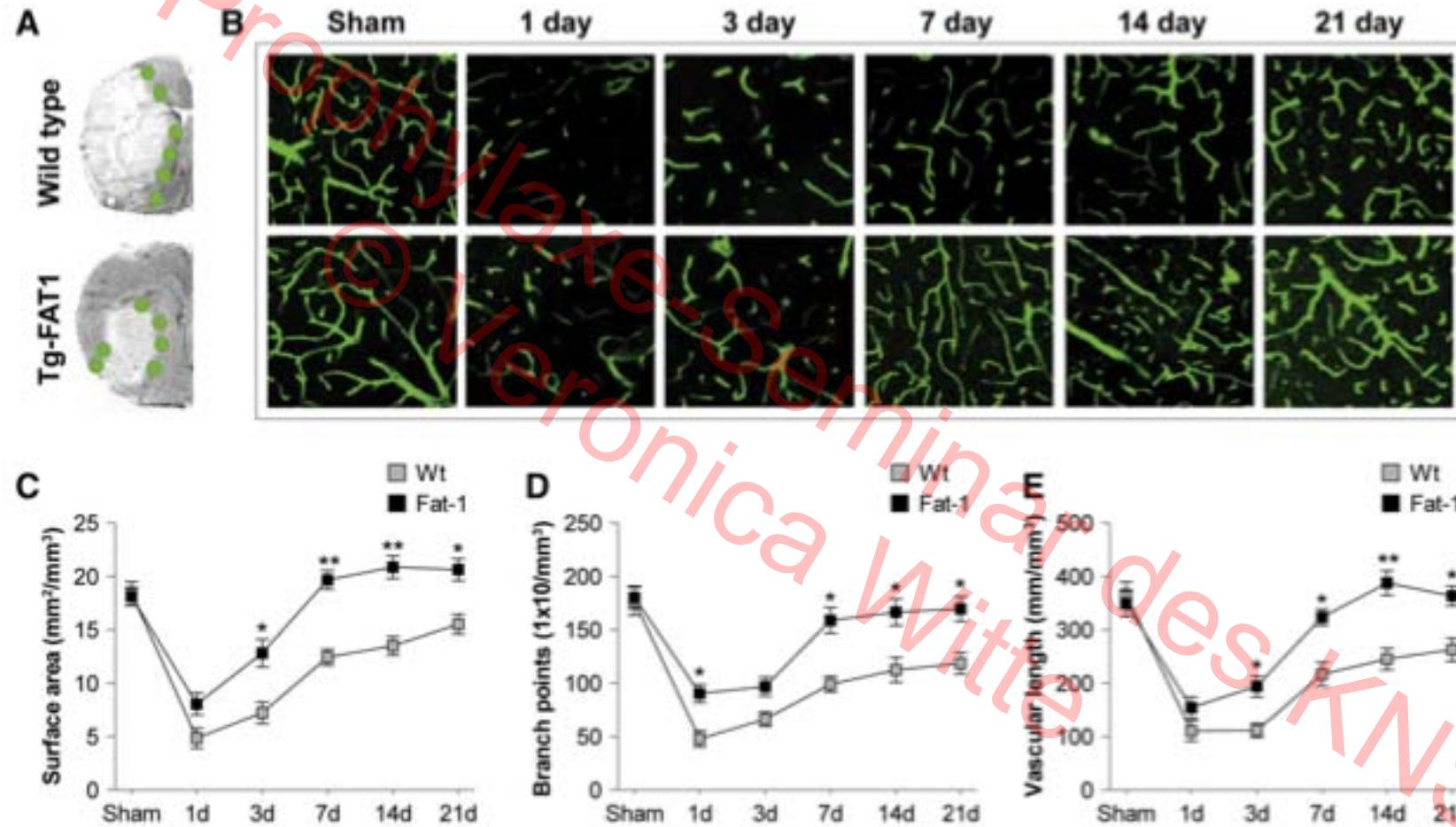
# Omega-3 Fettsäuren: Mechanisms

Lorente-Cebrian et al., 2013 J Physiol Biochem



# Mechanismen: Omega-3 Fettsäuren

Vermehrte Angiogenese nach Schlaganfall im Mausmodell (transgen erhöhtes O3)



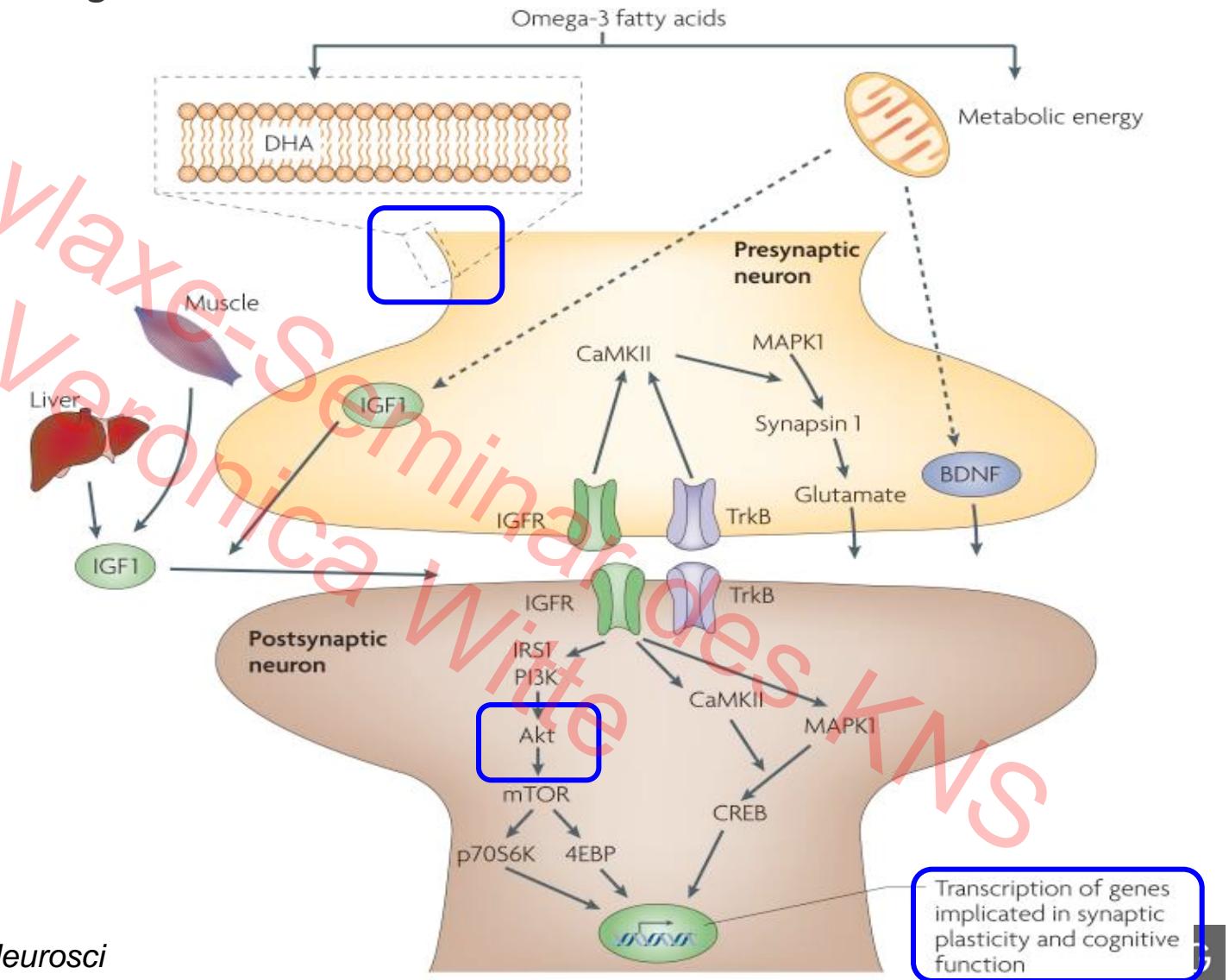
Wang et al., 2014 *Neurobiology of Disease*

# Mechanismen: Omega-3 Fettsäuren

## Mögliche Wirkmechanismen der Omega-3-Fettsäuren

Omega-3 führt zu Verbesserungen in:

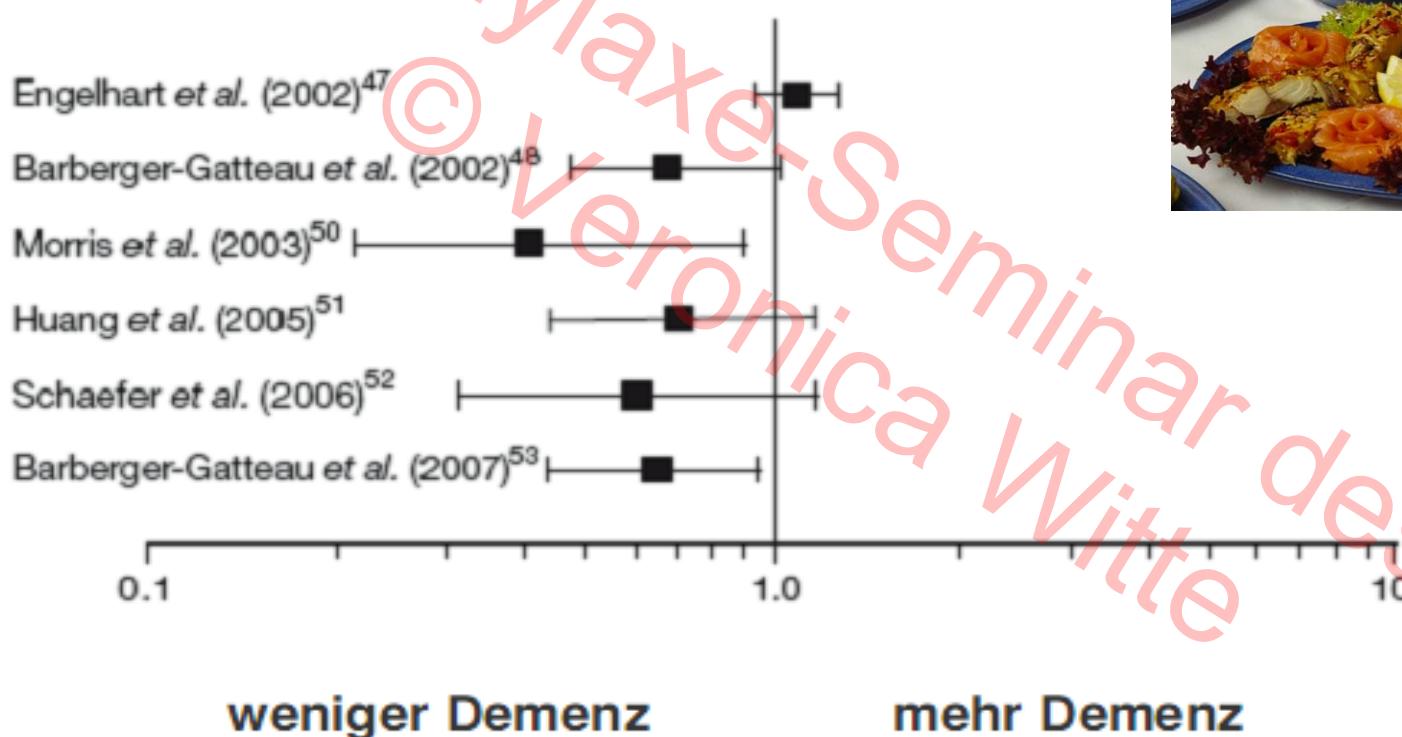
- Myelinisierung *Salvati et al, 2008*
- Expression von Neurotrophin Faktoren (zb BDNF)
- Insulin Sensitivität *Agrawal & Gomez-Pinilla, 2012*
- Fläche, Struktur und Fluidität der Synapsenmembranen



Gomez-Pinilla, 2008 Nat Rev Neurosci

# Omega-3 und Demenz

## Einfluss der langkettigen Omega-3 Fettsäuren auf die Entwicklung einer Demenz



Fotuh et al., 2009

UNIVERSITÄT LEIPZIG

# Omega-3 Fettsäuren

**150 Gesunde ältere Probanden**  
Einschluss: Alter 50-80 J., BMI 25-35; Ausschluss: MMSE < 26, Diabetes, Drogen- und Alkoholmissbrauch, psychiatrische, dopaminerige oder ASS-Medikation

32 Probanden

6 Monate:

Fischöl-Kapseln



33 Probanden

6 Monate:

Placebo-Kapseln



## Gruppen

	Omega-3
n	32 (17 ♂, 15 ♀)
Alter [J.]	$65 \pm 6,3$ SD
Bildung [J.]	$15,4 \pm 3,2$ SD
	Placebo
n	33 (18 ♂, 15 ♀)
Alter [J.]	$62,9 \pm 6,8$ SD
Bildung [J.]	$17,1 \pm 2,6$ SD

# Methods

## Baseline characteristics

	LC-n3-FA	Placebo	p*
n	32	33	
Women [n]	15	15	
Age [years]	65 ± 6.3 (51-75)	62.9 ± 6.8 (50-75)	0.77
Education [degree] (range: 0 = no education to 5 = university degree)	4 ± 1.2 (1-5)	4.3 ± 1.2 (1-5)	0.21 ***
Mini mental state examination (MMSE) [score]	29.1 ± 1.2 (26-30)	29.4 ± 0.8 (27-30)	0.52 **
Beck's Depression Index [score]	6.3 ± 7.6 (0-32)	6.9 ± 5.2 (0-18)	0.27 *
State-Trait Anxiety Inventory-X1 [score]	34.4 ± 9.5 (20-66)	34.8 ± 8.3 (20-57)	0.44 *
Right-handedness [%] ± SD	80.2 ± 15.9 (50-100)	82.0 ± 16.8 (40-100)	0.57 **

\*\* Mann-Whitney-U-test

Data expressed as mean ± SD and range (minimum to maximum).

Handedness scores were determined according to the Edinburgh Handedness Inventory.

\* unpaired t-test

\*\* Mann-Whitney-U-test

\*\*\* Chi-square test

# Omega-3 Fettsäuren

## Anthropometrie



Gewicht  
Größe  
BMI  
Bauchumfang  
Körperfettgehalt (BIA)

## Prä vs. Post



## Neuropsychologische Testung

- Gedächtnis
- Aufmerksamkeit
- Arbeitsgedächtnis
- Exekutivfunktionen



## Ernährungsprotokoll

FRAGE-VERSPERSONLICHTUNG	
CHARITÉ	
MEDIZINISCHE KLINIKEN	
FRAGE	ANSWER
1. Was ist Ihre Geschlechtszugehörigkeit?	M
2. Wie alt sind Sie?	45
3. Wie viele Kinder haben Sie?	1
4. Wie viele Geschwister haben Sie?	0
5. Wie viele Geschwister haben Sie?	0

## Blutanalysen



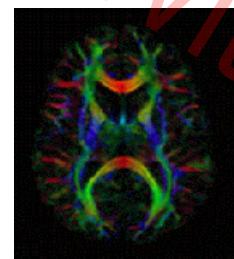
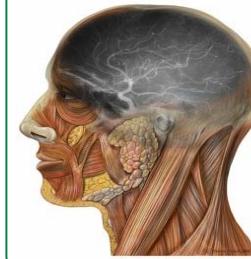
Insulin, Glucose  
Lipidprofil, hsCRP  
TNFa, Interleukin 6  
BDNF, Genetik  
Folsäure, VitB12

„Omega-3-Index“, Fettsäureprofil

## Doppler Intima-Media Dicke



## Strukturelles und funktionelles MRT



UNIVERSITÄT LEIPZIG

# Omega-3 Fettsäuren

Beispieltest für Exekutivfunktionen: Der Stroop-Test

"Nennen Sie so schnell wie möglich die Farbe, in der die Worte geschrieben sind"

**Blau**

**Grün**

**Rot**

**Orange**

**Grau**

**Gelb**

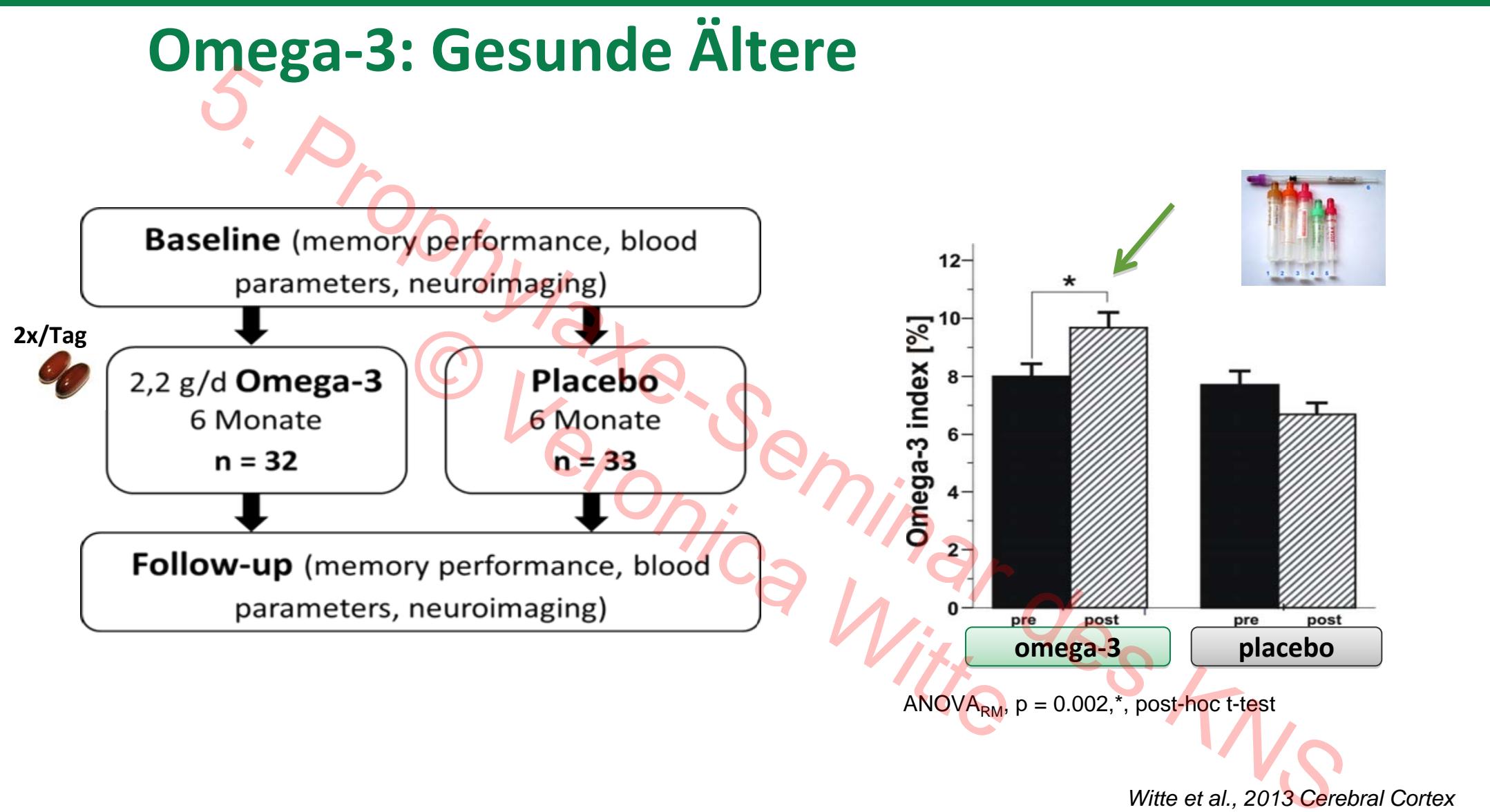
**Braun**

**Blau**

**Rot**

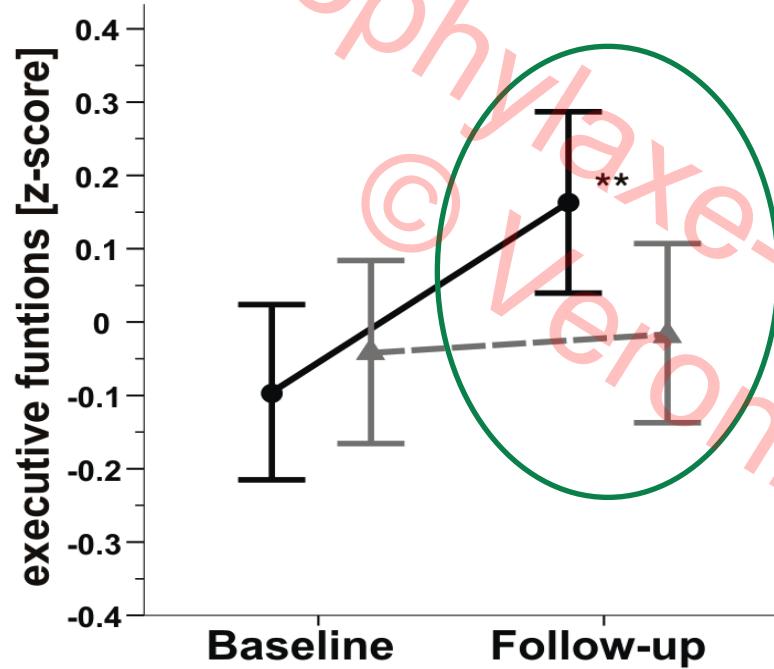
**Schwarz**

# Omega-3: Gesunde Ältere



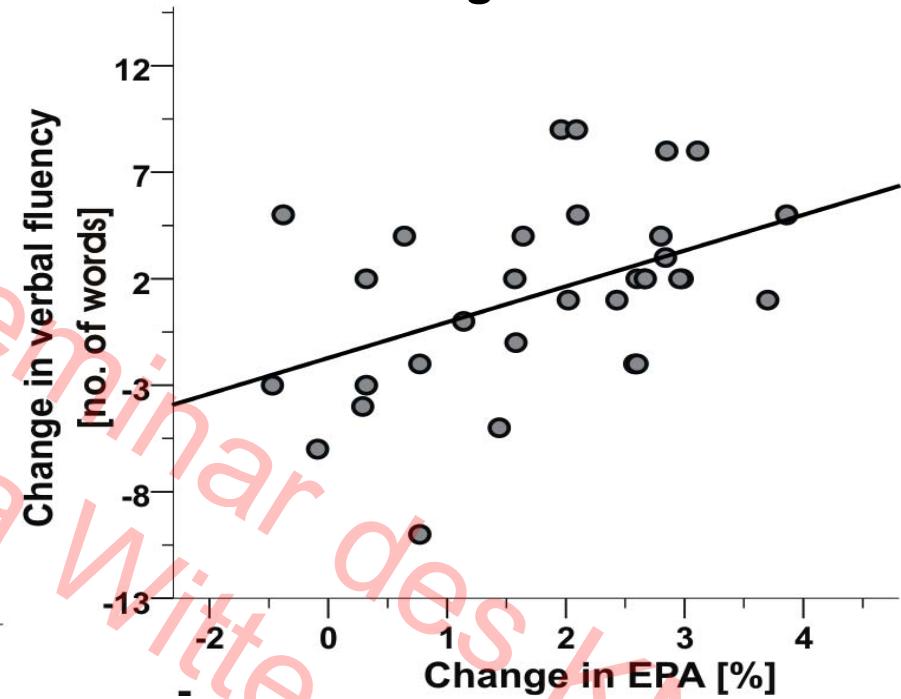
# Ergebnisse

## Exekutivfunktionen (Summenscore)



- Rückgang im diastolischen Blutdruck
- Verringerung der CIMT bei Frauen

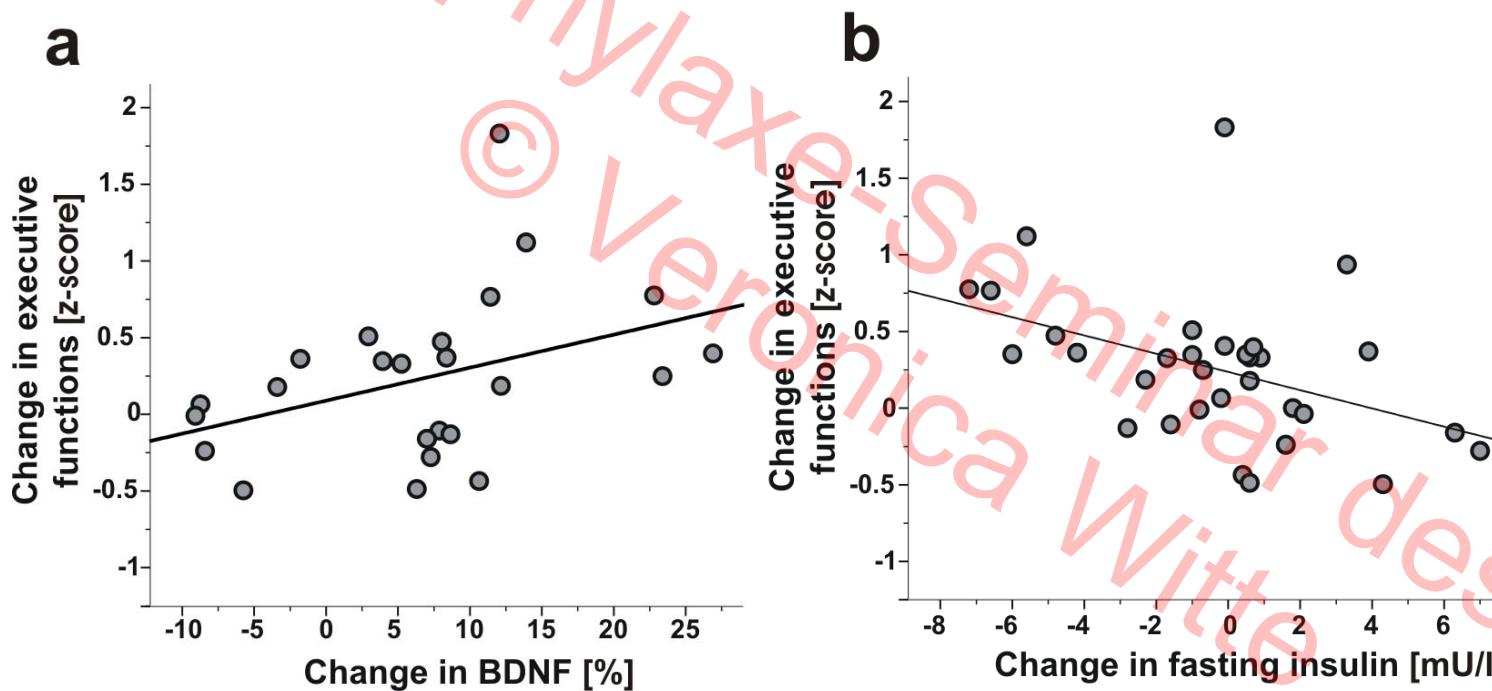
## b Veränderungen im Omega-3 Index



Witte et al., 2013 Cerebral Cortex

# Ergebnisse

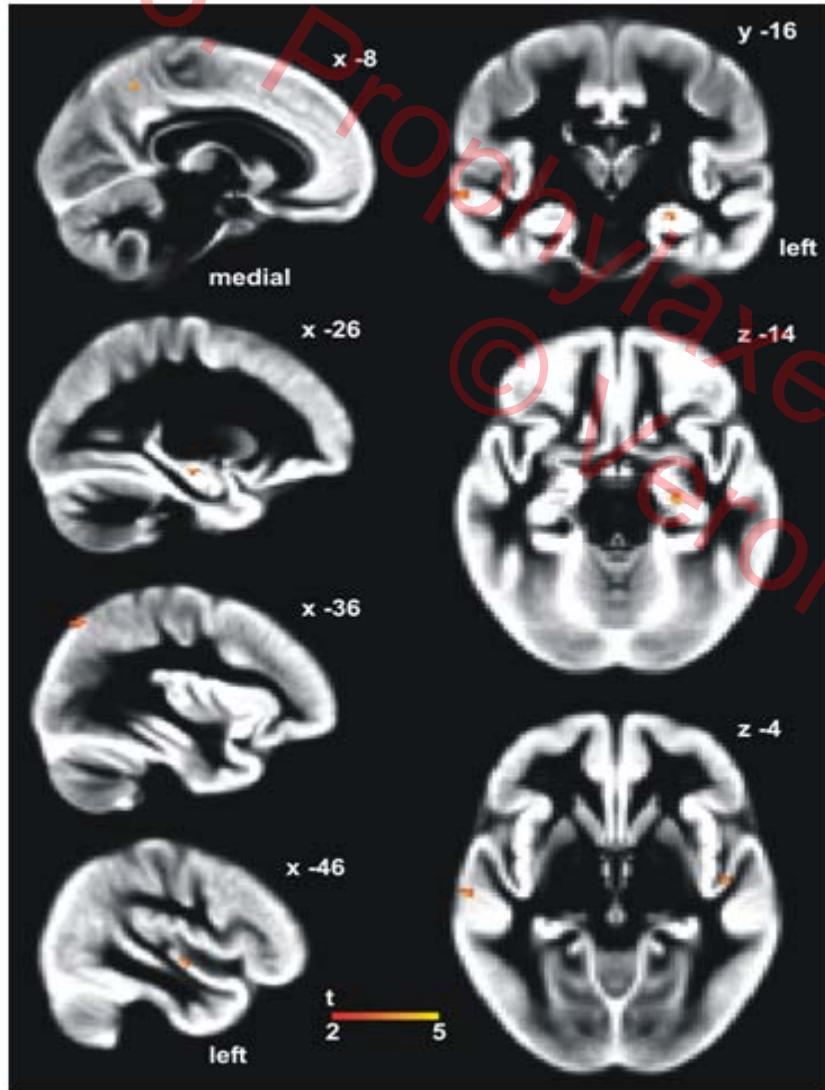
Omega-3-induzierte kognitive Veränderungen korrelierten mit Veränderungen  
in BDNF und Nüchtern-Insulin



Witte et al., 2013 Cerebral Cortex

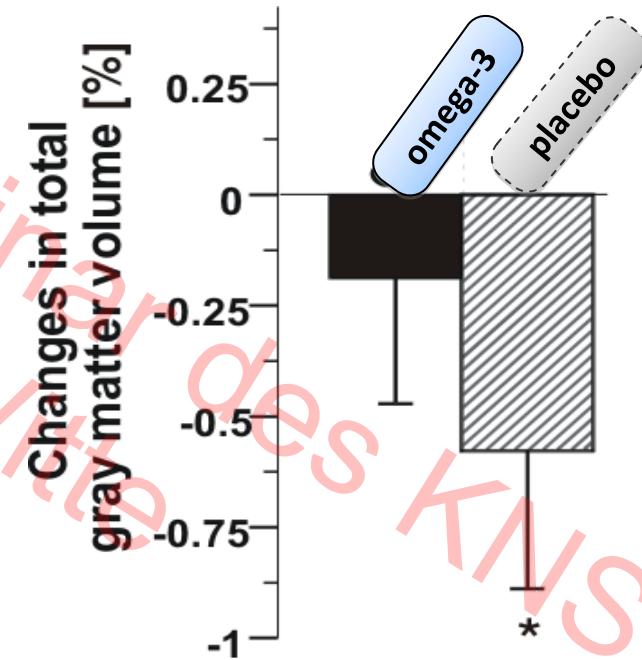
UNIVERSITÄT LEIPZIG

# Ergebnisse Gray matter changes, VBM *Good et al., 2001*



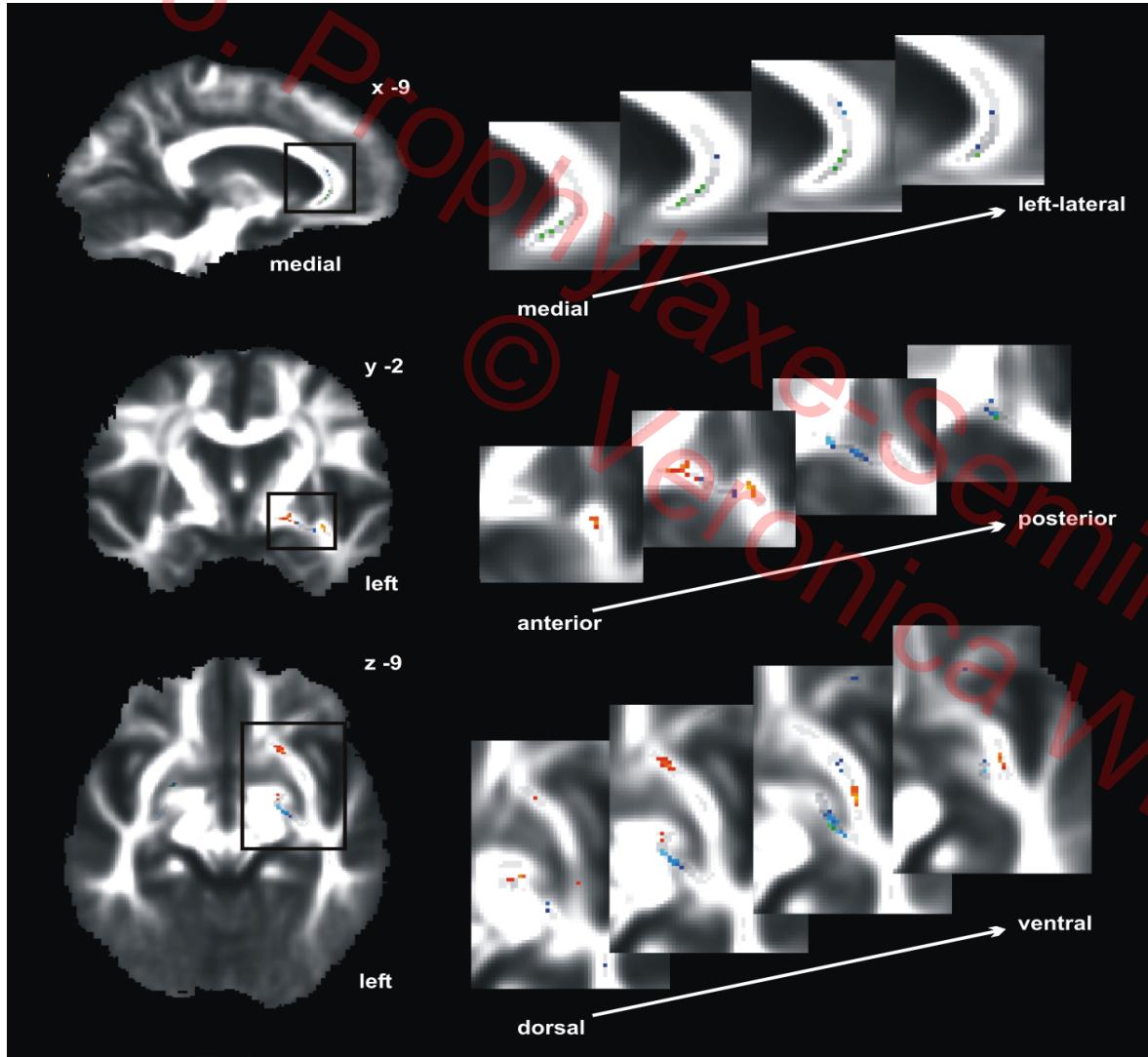
omega-3 > placebo, TFCE-corrected,  $p < .001$ ; T1 mprage, 3 Tesla  
*Witte et al., 2013 Cerebral Cortex*

Omega-3 Supplementation führte zu vermehrtem Volumen der grauen Substanz im Hippocampus, temporalen Arealen und im Precuneus, verglichen mit Placebo



# Ergebnisse

White matter microstructural changes: TBSS *Smith, 2006*



Omega-3 Supplementation verbesserte die Mikrostruktur der weißen Substanz (**höhere fraktionale Anisotropie, geringere radiale Diffusivität und geringere mittlere Diffusivität**) im anterioren Corpus Callosum und in fronto-temporalen Trakten

*Witte et al., 2013 Cerebral Cortex*

omega-3 > placebo, TFCE-corrected,  $p < .001$ ; 64 directions DTI, 3 Tesla

5

# BMI und Hirnsubstanz

**VBM-Studie:** Höherer Body Mass Index (BMI) ist mit einem geringeren Volumen der grauen Substanz im Neocortex und im Cerebellum bei gesunden Älteren assoziiert

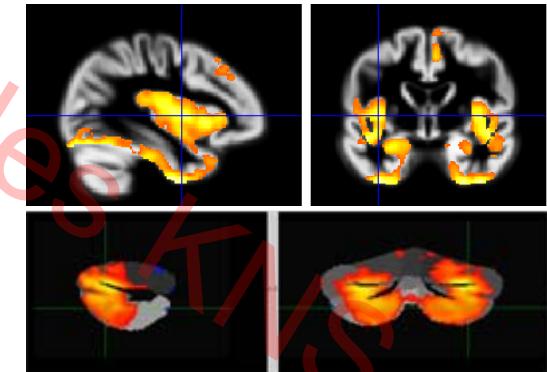
(Leipzig IFB-LIFE-Kohorte, n = 596, 60+ Jahre)

adjustiert für age, sex, medication: antidiabetes (yes/no), Hypertension (0,1), diabetes status (No, type1, type2, unknown), CES-D depression scale, education, systolic blood pressure, smoking status (current, stopped, never), etc



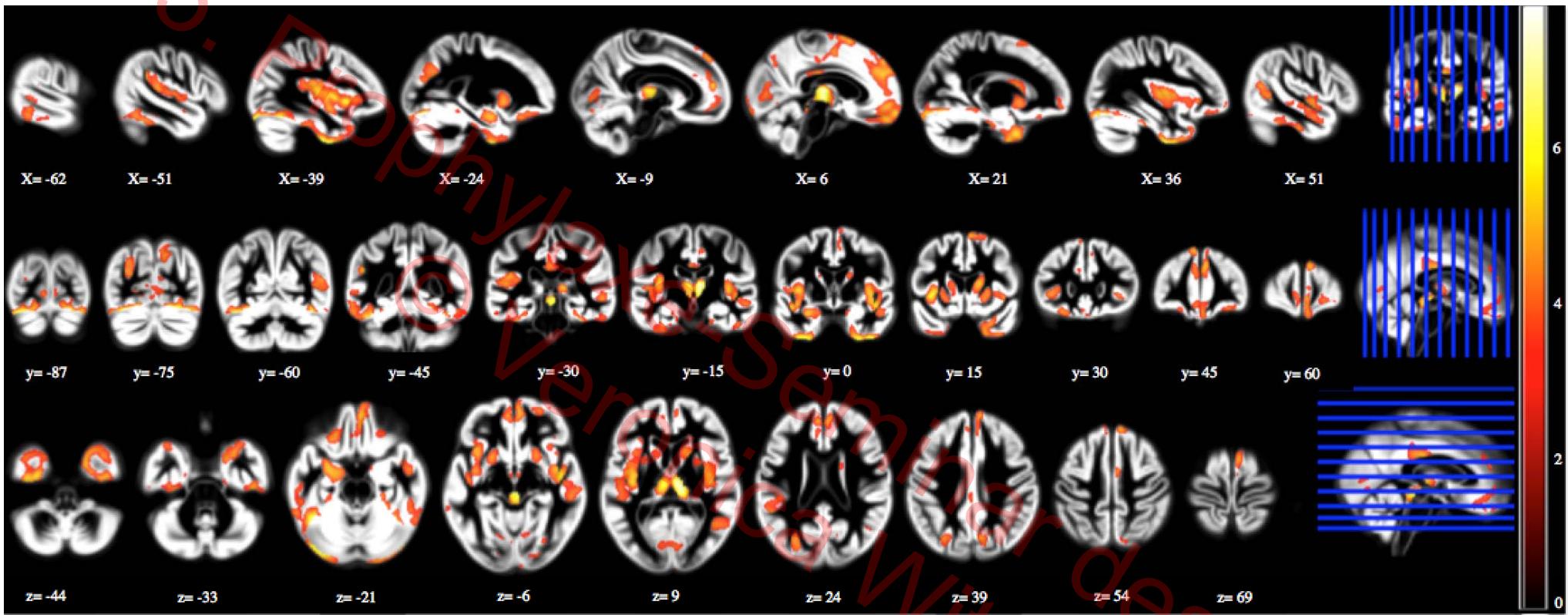
Shahrzad Kharabian

- Regionale Volumenunterschiede gingen mit Unterschieden in der Kognition einher (executive functions)

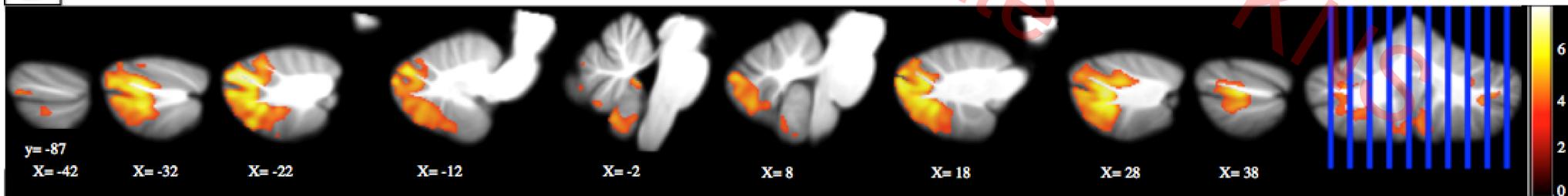


Kharabian et al.

# BMI und Hirnsubstanz



B



UNIVERSITÄT LEIPZIG

5

# BMI und Hirnsubstanz

**VBM-Studie:** Höherer Body Mass Index (BMI) ist mit einem geringeren Volumen der grauen Substanz im Neocortex und im Cerebellum bei gesunden Älteren assoziiert

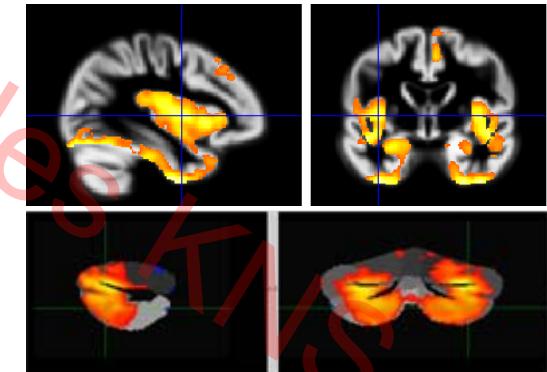
(Leipzig IFB-LIFE-Kohorte, n = 596, 60+ Jahre)

adjustiert für age, sex, medication: antidiabetes (yes/no), Hypertension (0,1), diabetes status (No, type1, type2, unknown), CES-D depression scale, education, systolic blood pressure, smoking status (current, stopped, never), etc



Shahrzad Kharabian

- Regionale Volumenunterschiede gingen mit Unterschieden in der Kognition einher (executive functions)



Kharabian et al.

# Zusammenfassung

5

- **Mediterrane Diät** --> positive Effekte auf das Schlaganfallrisiko  
(epidemiologische und erste Interventionsstudien)
- **Vitamine** --> Evidenz noch gering, ein großer RCT zeigte keine Effekte
- **Omega-3 Fettsäuren** --> positive Effekte gezeigt, jedoch Ergebnisse unheillich
- **Mögliche Mediatoren:**
  - ↑ Glukose/Insulin- und Lipid-Stoffwechsel
  - ↓ oxidativer Stress
  - ↓ Inflammation
  - ↑ Membranfluidität
  - ↑ Durchblutung, Angiogenese, Endothelfunktion

© Veronika Witte

UNIVERSITÄT LEIPZIG

# Ernährung

Was würden Sie wählen? Warum?





### Aging and Obesity group

Shahrzad Kharabian

Sebastian Huhn

Frauke Beyer

Rui Zhang

### Berlin

Agnes Flöel

Robert Lindenberg

Theresa Köbe

Lucia Kerti

### Leipzig

Arno Villringer

Michael Stumvoll

Katrin Arelin

Julia Sacher

Tobias Luck

Jane Neumann

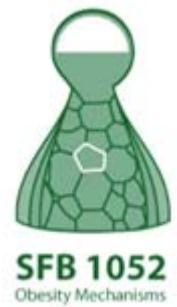
Annette Horstman

Steffi Riedel-Heller

Matthias Schroeter

MAX  
PLANCK  
INSTITUTE  
FOR  
HUMAN  
COGNITIVE AND BRAIN SCIENCES  
LEIPZIG

Deutsche  
Forschungsgemeinschaft  
**DFG**



UNIVERSITÄT LEIPZIG