

**Technische Universität München**  
**Institut für Epidemiologie der GSF, Neuherberg**

**Fettsäurezusammensetzung in den Serum-Phospholipiden und  
deren Assoziation mit Heuschnupfen, spezifischem und  
Gesamt-Immunglobulin E sowie Lungenfunktionsbefunden  
bei Erwachsenen.  
Ergebnisse aus dem ECRHS I-Zentrum Erfurt.**

Dipl. oec. troph. Univ. Iris Kompauer, MPH

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum  
Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Haushalts- und Ernährungswissenschaften (Dr. oec. troph.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Gerhard Cerny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Jakob Linseisen

2. Univ.-Prof. Dr. Johann J. Hauner

Die Dissertation wurde am 6.2.2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für  
Ernährung, Landnutzung und Umwelt am 27.6.2006 angenommen.

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Jakob Linseisen, der mir die Anfertigung der vorliegenden Dissertation ermöglichte, danke ich herzlich für die wissenschaftliche Anleitung und freundliche Unterstützung.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Johann Hauner bedanken, der sich spontan als zweiter Prüfer dieser Dissertation zur Verfügung gestellt hat, sowie bei Herrn Prof. Dr. Gerhard Cerny, der den Vorsitz dieser Prüfung übernommen hat.

Herrn Dr. Joachim Heinrich und Herrn Prof. Dr. Dr. Heinz-Erich Wichmann vom Institut für Epidemiologie der GSF, Neuherberg, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas.

Rebekka Topp und Ulrike Gehring danke ich herzlich für die Hilfe bei statistischen Fragen. Meiner Zimmerkollegin Linda Schäffer danke ich für die Hilfe bei biochemischen Fragen und die nette Gesellschaft in den letzten zwei Jahren.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann David, ohne dessen Verständnis und Unterstützung diese Arbeit nicht entstanden wäre und meinen Eltern Ingeborg und Dr. Richard Büttner, die mir diesen Lebensweg ermöglicht haben.

# Inhaltsverzeichnis

Seite

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungen und Definitionen

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>2. Grundlagen</b>	
2.1. Allergie, Atopie und Sensibilisierung .....	3
2.2. Allergische Rhinitis .....	5
2.3. Lungenfunktionswerte und bronchiale Hyperreagibilität .....	5
2.4. Struktur und Biosynthese der Fettsäuren .....	7
2.5. Vorkommen in Lebensmitteln und Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren.....	11
2.6. Zusammenhang zwischen Fettsäureversorgung und allergischen Erkrankungen, Lungenfunktion und bronchialer Hyperreaktivität.....	12
2.7. Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden als Biomarker der Zufuhr.....	16
2.8. Fragestellung .....	18
<b>3. Studiendesign und Methoden</b>	
3.1. Die Europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen: ECRHS (The European Community Respiratory Health Survey).....	20
3.2. Datenerhebung und Untersuchungsinstrumente .....	20
3.2.1. Fragebögen .....	23
3.2.2. Messung von Lungenfunktion und bronchialer Hyperreaktivität .....	25
3.2.3. Messung von spezifischem IgE und Gesamt-IgE.....	26
3.2.4. Messung der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden .....	26
3.3. Zielgrößen: Heuschnupfen, Sensibilisierung, Lungenfunktionswerte und bronchiale Hyperreaktivität.....	28
3.4. Unabhängige Variablen: Konzentration der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden .....	28
3.5. Confounder (Störgrößen) .....	29
3.6. Statistische Analysen .....	30
3.6.1. Univariate Analysen .....	30
3.6.2. Multivariate Analysen .....	31

<b>4. Ergebnisse</b>	
4.1. Heuschnupfen, allergische Sensibilisierung und Gesamt-IgE .....	35
4.1.1. Beschreibung der Studiengruppe .....	35
4.1.2. Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Heuschnupfen, allergischer Sensibilisierung und Gesamt-IgE.....	39
4.2. Lungenfunktionswerte und bronchiale Hyperreaktivität .....	45
4.2.1. Beschreibung der Studiengruppe .....	45
4.2.2. Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Lungenfunktionswerten und bronchialer Hyperreaktivität.....	50
<b>5. Diskussion</b>	
5.1. Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung .....	68
5.1.1. Gesättigte Fettsäuren .....	68
5.1.2. Einfach ungesättigte Fettsäuren .....	69
5.1.3. Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren .....	70
5.1.4. Mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren .....	74
5.1.5. Der Quotient n6/n3 .....	76
5.2. Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Gesamt-IgE ....	77
5.3. Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Lungenfunktionswerten und bronchialer Hyperreaktivität .....	78
5.3.1. Gesättigte Fettsäuren .....	78
5.3.2. Einfach ungesättigte Fettsäuren .....	78
5.3.3. Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren .....	79
5.3.4. Mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren .....	80
5.3.5. Der Quotient n6/n3 .....	84
5.4. Grenzen der Studie .....	84
5.4.1. Design und Auswertung der Studie.....	84
5.4.2. Selektionsbias .....	85
5.4.3. Informationsbias .....	86
5.4.4. Confounding .....	87
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	88
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	91
<b>8. Anhang</b>	

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematische Darstellung der obstruktiven Atemwegserkrankungen mit Überlappung der drei großen Entitäten: Asthma, Emphysem und Bronchitis.
- Abb. 2: Vereinfachte Darstellung von  $\alpha$ -Linolensäure (n-3, C18:3) mit Doppelbindung am 3., 6. und 9. C-Atom, gezählt vom Methylende
- Abb. 3: Biosynthese langkettiger mehrfach ungesättigter Fettsäuren (vereinfachte Darstellung)
- Abb. 4: Mögliche Wirkungen von Eicosanoiden bei der Entstehung allergischer Erkrankungen (stark vereinfachte Darstellung)
- Abb. 5: Ermittlung des Analysedatensatzes
- Abb. 6: Ergebnis der linearen Regression mit logarithmierten Werten von Gesamt-IgE bei 312 Frauen. Darstellung als Means Ratios (MR) der Fettsäure-Quartile mit 95%-Konfidenzintervall (95% KI)
- Abb. 7: Ergebnis der linearen Regression mit logarithmierten Werten von Gesamt-IgE bei 427 Männern. Darstellung als Means Ratios (MR) der Fettsäure-Quartile mit 95%-Konfidenzintervall (95% KI)
- Abb. A1: Durchführung von Blutentnahme/Lungenfunktionsprüfung und Ernährungstagebüchern bei Männern und Frauen
- Abb. A2: Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit unterschiedlichen Zeitabständen zwischen der Blutentnahme und Ausfüllen des Ernährungsprotokolls (2. Tag)
- Abb. A3: Zeitliche Differenz zwischen Blutentnahme/ Lungenfunktionstest und Ausfüllen des Ernährungstagebuchs (2. Tag)

## **Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1: Gehalt [g/100g] an ungesättigten Fettsäuren in verschiedenen pflanzlichen Ölen und Fischen*
- Tab. 2: Verwendung der verschiedenen Auswertungen der Konzentration der analysierten Fettsäuren zur Überprüfung der zugrunde liegenden Hypothesen.*
- Tab. 3: Beschreibung der Analysepopulation zur Berechnung der Assoziation zwischen Heuschnupfen, spezifischem und Gesamt-IgE und Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden*
- Tab 4 Verteilung von Gesamt-IgE in der Analysepopulation (n=739)*
- Tab. 5: Zusammensetzung der Fettsäuren (in % der Gesamtfettsäuren) in den Serum-Phospholipiden von 739 Erwachsenen*
- Tab 6: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und Heuschnupfen (n=737)*
- Tab 7: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und allergischer Sensibilisierung (n=739)*
- Tab. 8: Beschreibung der Analysepopulation zur Berechnung der Assoziation zwischen Lungenfunktionsbefunden und Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden*
- Tab. 9: Zusammensetzung der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden von 593 Erwachsenen, bei denen die Assoziation zwischen Lungenfunktionsbefunden und der Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden berechnet wurde*
- Tab.10: Rohe und adjustierte Regressionskoeffizienten ( $\beta$ ) and Standardfehler (SE) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und Lungenfunktionsbefunden bei 236 Frauen*
- Tab. 11: Rohe und adjustierte Regressionskoeffizienten ( $\beta$ ) and Standardfehler (SE) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und Lungenfunktionsbefunden bei 346 Männern*
- Tab. 12: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und milder bronchialer Hyperreaktivität bei den Frauen (n=236)*
- Tab. 13: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und milder bronchialer Hyperreaktivität bei den Männern(n=357)*
- Tab. 14: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und bronchialer Hyperreaktivität bei Frauen (n=236)*
- Tab. 15: Rohe und adjustierte Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und bronchialer Hyperreaktivität bei Männern(n=357)*

- Tab. A1: Ausgesuchte Verteilungswerte für den Anteil verschiedener Fettsäuren in % der Gesamtfettsäuren in den Serum-Phospholipiden von 313 Frauen und 427 Männern der ECRHS-Studie, Erfurt 1991/92*
- Tab. A2: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen der Konzentration an Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (% der Gesamtfettsäuren) bei Studienteilnehmern mit und ohne Heuschnupfen und allergische Sensibilisierung (n=739)*
- Tab. A3: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen der Konzentration an Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (% der Gesamtfettsäuren) bei Studienteilnehmern mit und ohne BHR und milde BHR (n=593)*
- Tab. A4: Assoziation zwischen gesättigten Fettsäuren (SFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien*
- Tab. A5: Assoziation zwischen einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien*
- Tab. A6: Assoziation zwischen mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren (n-6 PUFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien*
- Tab. A7: Assoziation zwischen mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren (n-3 PUFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien*

## Abkürzungsverzeichnis

BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
bzw.	beziehungsweise
CAPS	Childhood Asthma Prevention Study
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHA	Docosahexaensäure
DRS	Dose-response slope
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EPA	Eicosapentaensäure
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
FVC	Vitalkapazität
GM	Geometrischer Mittelwert
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KI	Konfidenzintervall
LOX	Lipoxygenase
LT	Leukotrien
MONICA	Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
MR	Means Ratio
MUFA	Einfach ungesättigte Fettsäuren
n	Anzahl der Teilnehmer
NFκB	Nuclear factor kappa B
OR	Odds Ratio
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PG	Prostaglandin
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptors
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

SFA	Gesättigte Fettsäuren
TDRS	Transformierter dose-response slope
Th0	T-Helfer Zellen Typ 0
Th1	T-Helfer Zellen Typ 1
Th2	T-Helfer Zellen Typ 2

## 1. Einleitung

Allergien und Asthma stellen weltweit eine der häufigsten chronischen Krankheiten dar. Die Prävalenz allergischer Erkrankungen wie Asthma und allergische Rhinitis hat seit den frühen 1960er Jahren deutlich zugenommen (von Hertzen and Haahtela 2005). Neueren Studien zufolge scheint dieser Trend in den westlichen Ländern jedoch gestoppt zu sein (Braun-Fahrlander *et al.* 2004; Nowak *et al.* 2004; Ronchetti *et al.* 2001; Verlato *et al.* 2003). Durch die ärztliche und medikamentöse Behandlung von Asthma und allergischer Rhinitis sowie durch Arbeitsausfall fallen erhebliche direkte und indirekte Kosten an (Crystal-Peters *et al.* 2000; Sullivan and Weiss 2001; Weiss and Sullivan 2001). Zudem ist die Lebensqualität der Betroffenen erheblich eingeschränkt (Leynaert *et al.* 2000).

Obwohl allergische Erkrankungen genetische Ursachen haben, können diese alleine die starke Zunahme von Asthma und Allergien innerhalb weniger Jahrzehnte nicht erklären. Vielmehr scheint dieser plötzliche Anstieg das Ergebnis von Umwelteinflüssen und dadurch ausgelösten veränderten Gen-Umwelt-Interaktionen zu sein. Vergleiche zwischen der ost- und westdeutschen Bevölkerung unmittelbar nach der deutschen Wiedervereinigung zeigten eine deutlich höhere Prävalenz von Allergien bei den Einwohnern der alten Bundesländer (Nowak *et al.* 1996; von Mutius *et al.* 1992; von Mutius *et al.* 1994). Ein typisch westlicher Lebensstil ist mit vielschichtigen Veränderungen im Verhalten und in der Umwelt verbunden (Devereux and Seaton 2005). Mehrere Umweltfaktoren, z.B. Exposition mit Luftschadstoffen, Passivrauchen, Allergenexposition und Ernährung werden mit der gestiegenen Prävalenz allergischer und inflammatorischer Atemwegserkrankungen in Verbindung gebracht (Peat 1996; Arruda *et al.* 2005). Die zwei am häufigsten genannten möglichen Ernährungsfaktoren sind eine gesunkene Zufuhr von antioxidativen Nährstoffen wie Carotinoide, Tocopherole und Vitamin C durch den abnehmenden Konsum von Obst und Gemüse und eine im Verhältnis zu n-3 Fettsäuren zu hohe Aufnahme von n-6 Fettsäuren (Fogarty and Britton 2000b; Fogarty and Britton 2000a; Monteleone and Sherman 1997).

Die Hypothese, dass eine veränderte Fettsäurezusammensetzung in der Ernährung die Entstehung von Asthma und Allergien fördern könnte, geht auf eine 1997 veröffentlichte Arbeit von Black und Sharpe zurück. In den Industrieländern stieg, vor allem als Folge von Ernährungsempfehlungen zur Reduktion von koronaren Herzkrankheiten, die Aufnahme von Linolsäure durch pflanzliche Fette, während die Zufuhr gesättigter Fettsäuren abnahm. Die Autoren beobachteten, dass diese Veränderung der Fettaufnahme der steigenden Prävalenz von Asthma und Allergien vorausging. Black und Sharpe vermuteten außerdem, dass die in den USA gesunkene Zufuhr von fettreichem Fisch (Thunfisch, Hering, Makrele und Lachs)

oder Fischprodukten (Lebertran), die reich an den mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosapentaensäure (DHA) sind, mit für die Zunahme von Allergien verantwortlich war (Black and Sharpe 1997).

In der vorliegenden Dissertation soll die Hypothese überprüft werden, ob die Konzentration von Fettsäuren in den Serumlipiden als Biomarker für die Aufnahme und den Metabolismus von Fettsäuren mit Heuschnupfen, allergischer Sensibilisierung und Lungenfunktionsbefunden bei Erwachsenen assoziiert ist.

## 2. Grundlagen

### 2.1 Allergie, Atopie und Sensibilisierung

Die Bezeichnungen „Allergie“ und „Atopie“ wurden sowohl in der Vergangenheit, als auch gegenwärtig in unterschiedlicher Bedeutung und oft auch synonym verwendet.

Der Begriff „Allergie“ wurde 1906 von von Pirquet eingeführt, der erkannt hatte, dass Antigene sowohl bei protektiven, als auch bei Überempfindlichkeitsreaktionen des Immunsystems Veränderungen der Reaktivität ausgelöst hatten. Es war von Pirquets Absicht, dass der Begriff für die „neutrale“ biologische Antwort verwendet wird, die sowohl die normale Immunität (ein vorteilhafter Effekt), als auch die allergische Erkrankung (ein schädlicher Effekt) einschließt. Im Laufe der Zeit hat sich die Bedeutung des Wortes verändert und der Begriff „Allergie“ wird heute meist als Synonym für IgE-vermittelte allergische Erkrankungen benutzt (Kay 2001).

Unter dem Begriff „Allergie“ wird heute eine Überempfindlichkeit gegenüber körperfremden, eigentlich unschädlichen Substanzen in Verbindung mit krankheitsauslösenden Reaktionen des menschlichen Immunsystems, z.B. eine überhöhte Produktion von Immunglobulin E (IgE) verstanden. Allergische Erkrankungen können in verschiedenen Organen auftreten, am häufigsten sind jedoch Haut und Schleimhäute betroffen, also die Grenzflächen, an denen der Organismus direkt Stoffen aus der Umwelt ausgesetzt ist. Zu den allergischen Krankheitsbildern gehören die allergische Rhinokonjunktivitis, die atopische Dermatitis, allergisches Asthma und allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel, Medikamente etc. (Statistisches Bundesamt 2000; Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie *et al.* 2004). Eine Allergie kann durch Antikörper oder Zellen vermittelt werden. Bei den meisten Personen mit allergischen Atemwegssymptomen werden Antikörper vom Typ IgE (Immunglobulin E) produziert, in diesem Fall spricht man auch von IgE-vermittelter Allergie (Johansson *et al.* 2004).

In der klinischen Allergologie ist die stark vereinfachende Einteilung in unterschiedliche Reaktionstypen nach dem Reaktionsmechanismus und nach der Zeitspanne zwischen einem Allergenkontakt und dem Auftreten von Symptomen üblich. Die Einteilung der Engländer Coombs und Gell von 1963 in vier Reaktionstypen ist auch heute noch gebräuchlich. Am häufigsten sind Allergien vom Soforttyp (Typ 1), die auch in der vorliegenden Arbeit behandelt werden. Bei diesem Reaktionstyp vermitteln zellständige IgE-Antikörper innerhalb von Sekunden oder Minuten die Freisetzung diverser Mediatoren wie Histamin, aber auch Prostaglandine und Leukotriene aus den basophilen Granulozyten und Mastzellen. Klinische

Beispiele sind die allergischen Formen von Rhinitis, Asthma bronchiale, Konjunktivitis, Urtikaria und Gastroenteritis. Auch der anaphylaktische Schock ist eine Soforttyp-Reaktion. Typ 2 ist der zytotoxischer Typ, bei dem innerhalb von 6- 12 Stunden zellständige Antigene (also aufgenommene Fremdsubstanzen wie gewisse Medikamente oder transfundiertes Blut) Immunkomplexe mit körpereigenen, im Blutstrom kreisenden IgG-Antikörpern bilden. Diese aktivieren zytotoxische Killerzellen und das Komplementsystem, daraufhin kommt es zur Zerstörung körpereigener Zellen. Beispiele sind die hämolytische Anämie oder die Agranulozytose. Die allergische Reaktion vom Typ 3 ist geprägt durch die Bildung von Immunkomplexen aus Allergenen und Antikörpern. Wie beim zytotoxischen Typ wird auch hier das Komplementsystem aktiviert, was zur Phagozytose der Komplexe durch weiße Blutkörperchen führt. Diese setzen Enzyme frei, die das Gewebe angreifen. Die Reaktionszeit beträgt bei Typ 3 6- 12 Stunden, klinische Beispiele sind Vaskulitis und Alveolitis. Beim Typ 4 (Spättyp) beträgt die Reaktionszeit 1- 4 Tage. Bei dieser zellulären Immunreaktion sind ausschließlich T-Lymphozyten beteiligt, Immunglobuline spielen keine Rolle. Sensibilisierte T-Lymphozyten können Immunkomplexe erkennen und bekämpfen. Dabei setzen sie Zytokine frei, die zu einer Entzündung des umliegenden Gewebes führen. Klinische Beispiele sind das Kontaktekzem oder das Arzneimittel-Exanthem (Statistisches Bundesamt 2000; Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie *et al.* 2004).

Der Begriff „Atopie“ (vom griechischen Wort atopos = unpassend) wird häufig zur Beschreibung IgE-vermittelter Erkrankungen benutzt (Kay 2001). Atopie ist eine individuelle und/oder familiäre Veranlagung, meist im Kindes- oder Jugendalter eine Sensibilisierung zu entwickeln und vermehrt spezifisches IgE als Antwort auf einen alltäglichen Kontakt mit Allergenen, gewöhnlich Proteinen, zu produzieren. Als Folge können die Betroffenen typische Symptome von Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzem entwickeln (Johansson *et al.* 2004).

Als Sensibilisierung werden objektiv reproduzierbare Symptome oder Anzeichen verstanden, die durch Exposition mit einem bestimmten Stimulus bei einer Dosis auftreten, die von normalen Personen toleriert wird. Allergie ist eine Sensibilisierungsreaktion, die von einem spezifischen immunologischen Mechanismus ausgelöst wird (Johansson *et al.* 2004).

## 2.2 Allergische Rhinitis

Allergische Rhinitis ist eine Erkrankung der oberen Atemwege und betrifft weltweit zwischen 10 und 41 % der Bevölkerung (Burney 1996; Bauchau and Durham 2005; Bousquet *et al.* 2001). Die Hauptsymptome dieser Erkrankung sind anfallsweise Niesattacken, wässriger Fließschnupfen, Juckreiz in der Nase und/ oder eine verstopfte Nase (Bauchau and Durham 2005; Hermann-Kunz 1999). Dabei sind auch Geruchssinn und Geschmacksempfinden gestört und die Betroffenen leiden unter allgemeiner Abgeschlagenheit (Hermann-Kunz 1999). Da die überwiegende Mehrheit der Fälle IgE-vermittelt ist, spricht man auch von IgE-vermittelter allergischer Rhinitis (Johansson *et al.* 2004). Allergische Rhinitis wird nach der vermuteten Ursache und nach der Jahreszeit, zu der die Symptome auftreten, eingeteilt. Die saisonale allergische Rhinitis, auch als Heuschnupfen bezeichnet, wird durch Allergene in der Außenluft wie Pollen oder Schimmelpilze ausgelöst und tritt in der Pollensaison auf. Die perenniale allergische Rhinitis ist mit Allergenen in der Innenraumluft wie Hausstaubmilben, Schimmelpilzen, Schaben und Schuppen von Haustieren assoziiert und kann das ganze Jahr über auftreten (Bauchau and Durham 2005). Üblicherweise ist die allergische Rhinitis von einer IgE-vermittelten allergischen Konjunktivitis begleitet, dies wird als allergische Rhinokonjunktivitis bezeichnet (Johansson *et al.* 2004).

## 2.3 Lungenfunktionswerte und bronchiale Hyperreagibilität

Mittels Spirometrie können verschiedene Lungenfunktionswerte gemessen werden. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) ist das Volumen, das nach maximaler Einatmung maximal ausgeatmet werden kann. Die absolute expiratorische Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) ist das Volumen, das innerhalb von einer Sekunde bei maximaler Anstrengung ausgeatmet werden kann (Fischer/Fleischer 1987). Aus diesen beiden Werten kann die relative Einsekundenkapazität, der sogenannte Tiffeneau-Index berechnet werden. Er stellt den Quotienten  $FEV_1/FVC$  dar.

Unter bronchialer Hyperreaktivität (BHR) versteht man eine erhöhte Empfindlichkeit der Atemwege auf ein inhaliertes Stimulans, das zur Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur führt (O'Byrne and Inman 2003). Für die Einschätzung der bronchialen Hyperreaktivität wird der Abfall der  $FEV_1$  nach Inhalation steigender Dosen des Stimulans gemessen. Die Ergebnisse werden als prozentualer Abfall der  $FEV_1$  vom Anfangswert angegeben. Methacholin, ein Derivat des Neurotransmitters Acetylcholin, wird dabei am häufigsten verwendet (Crapo *et al.* 2000). Es wirkt als direktes Reizmittel auf die Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur und bewirkt deren Kontraktion (Cockcroft 2001).

Die Lungenfunktionswerte sowie die Messung der BHR sind für die Diagnose und für die Kontrolle des Verlaufs obstruktiver Lungenerkrankungen, zu denen Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählen, wichtig (Mannino *et al.* 2001). Bei diesen Krankheiten ist die FEV<sub>1</sub> bei erhaltener FVC erniedrigt, wodurch dann auch der Quotient FEV<sub>1</sub>/FVC erniedrigt ist. Erhöhte BHR wird außer bei obstruktiven Lungenerkrankungen auch bei allergischer Rhinitis beobachtet (Crapo *et al.* 2000) und ist mit dem Risiko assoziiert, in näherer Zukunft Asthma zu entwickeln (Boulet 2003). Außerdem wurde in prospektiven Studien gezeigt, dass zunehmende BHR auch bei Personen ohne respiratorische Symptome mit einer Abnahme der Lungenfunktion assoziiert ist (Scichilone *et al.* 2005). BHR wird als Folge der Entzündung und des Umbaus der Atemwege angesehen (Boulet 2003). Zu den drei Hauptmechanismen der Atemwegsobstruktion gehören der erhöhte Tonus der glatten Bronchialmuskulatur, die Überproduktion von Schleim und das Schleimhautödem (Fischer/Fleischer 1987).

Obstruktive Lungenerkrankungen stellen weltweit eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität dar (Soriano *et al.* 2003). Asthma ist die häufigste chronische Krankheit im Kindesalter, kann jedoch auch im späteren Alter auftreten (Soriano *et al.* 2003), COPD dagegen tritt vor allem bei älteren Rauchern auf, aber auch Schadstoffe am Arbeitsplatz und in der Umwelt spielen bei der Entstehung eine Rolle (Mannino 2003; Scieurba 2004). Der World Health Report von 1998 stuft COPD weltweit als fünfthäufigste Todesursache ein, im Jahr 2020 wird COPD voraussichtlich die dritthäufigste Todesursache sein (Groneberg and Chung 2004; Soriano *et al.* 2003). Sowohl Asthma, als auch COPD sind durch eine Behinderung des Atemflusses und Entzündungsreaktionen charakterisiert, weisen jedoch auch Unterschiede bei den Risikofaktoren und dem klinischen Erscheinungsbild auf (Guerra 2005). Während die Obstruktion der Atemwege bei Asthma reversibel ist, ist sie bei COPD meist irreversibel und mit einer abnormalen Entzündungsreaktion der Lunge gegen schädliche Partikel oder Gase verbunden (Crapo *et al.* 2003; Mannino 2003; Pauwels *et al.* 2001). An der Entzündungsreaktion bei Asthma sind vor allem Mastzellen, Eosinophile, T-Lymphozyten (CD4 Th2), Neutrophile und die Zellen des Bronchialepithels beteiligt, an der Entzündung bei COPD vor allem Makrophagen, T-Lymphozyten (CD8 Th1/Tc1) und Neutrophile (Caramori *et al.* 2005; Guerra 2005). Zwar kann Asthma bzw. COPD bei vielen Patienten eindeutig diagnostiziert werden, viele Patienten haben jedoch die klassischen Symptome beider Krankheiten (Scieurba 2004) (Abb. 1). Nach einer Untersuchung von Soriano *et al.* gaben 58 % der Personen mit einer durch Spirometrie bestätigten Atemwegsobstruktion keine Diagnose an (Soriano *et al.* 2003). Dies lässt darauf schließen,

dass obstruktive Lungenerkrankungen sehr oft nicht diagnostiziert werden. In dieser Studie werden die Spirometriewerte  $FEV_1$ , FVC und der Quotient  $FEV_1/FVC$  sowie die bronchiale Hyperreaktivität als typische Symptome obstruktiver Lungenerkrankungen als Zielvariablen untersucht.

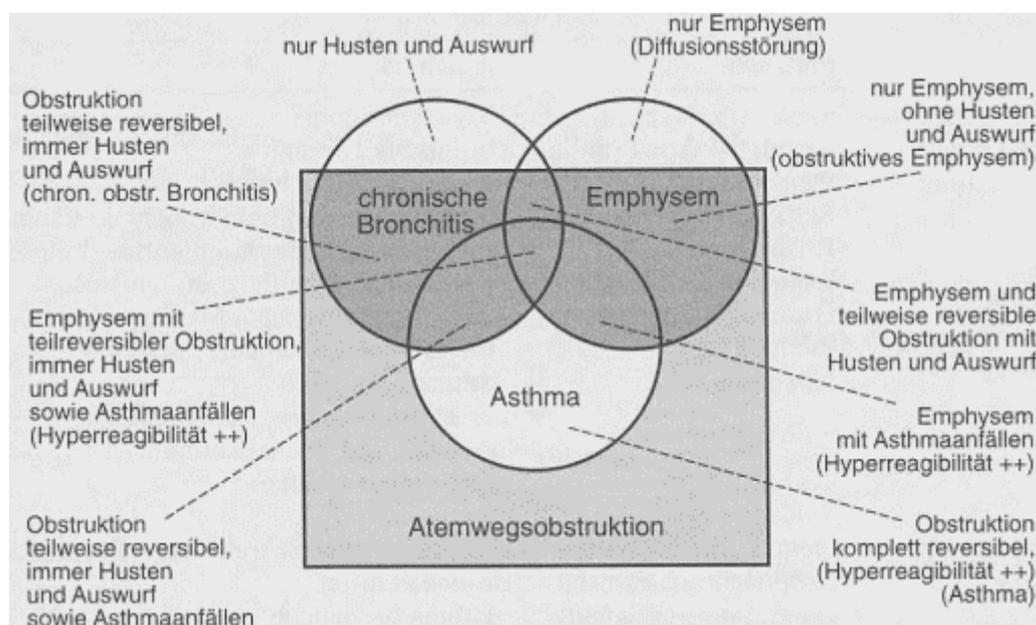


Abb. 1: Schematische Darstellung der obstruktiven Atemwegserkrankungen mit Überlappung der drei großen Entitäten: Asthma, Emphysem und Bronchitis. Der dunkelgraue Bereich entspricht der von der American Thoracic Society vorgeschlagenen Definition der COPD (chronic obstructive pulmonary disease) (Medizinisches Wissensnetzwerk "evidence.de" der Universität Witten/Herdecke, 2004)

## 2.4 Struktur und Biosynthese der Fettsäuren

Fettsäuren sind Kohlenwasserstoffketten, mit einer Carboxylgruppe am einen und einer Methylgruppe am anderen Ende. Gesättigte Fettsäuren weisen keine Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen auf. Enthalten Fettsäuren eine Doppelbindung, werden sie als einfach ungesättigt bezeichnet, bei zwei oder mehr Doppelbindungen als mehrfach ungesättigt. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) werden nach der Position der ersten Doppelbindung, gerechnet vom Methylende des Fettsäuremoleküls, in n-6- und n-3-Fettsäuren eingeteilt. Mit einer vereinfachten Nomenklatur wird die Kettenlänge, die Anzahl und die Position der ersten Doppelbindung angegeben. Linolsäure z.B. wird in Kurzform als 18:2 n-6 bezeichnet: Sie besteht aus 18 C-Atomen, hat zwei Doppelbindungen, die erste Doppelbindung liegt nach dem sechsten C-Atom, die zweite nach dem neunten C-Atom.

Bei den meisten Fettsäuren liegen die Doppelbindungen in cis-Konfiguration vor (Wallis *et al.* 2002). Trans-Fettsäuren kommen in der Natur nur in sehr geringen Mengen vor (Biesalski HK 1999).

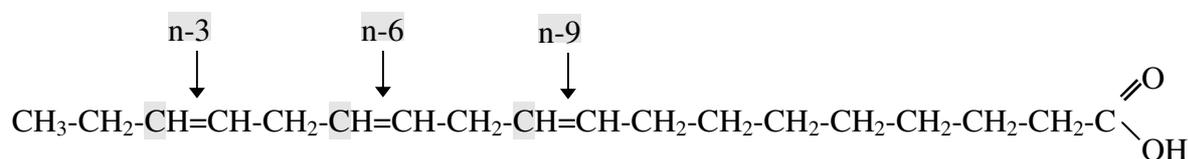


Abb. 2: Vereinfachte Darstellung von  $\alpha$ -Linolensäure (n-3, C18:3) mit Doppelbindung am 3., 6. und 9. C-Atom, gezählt vom Methylende

Die am häufigsten in der Nahrung vorkommende n-9-Fettsäure, die Ölsäure (18:1 n-9) kann vom Menschen durch die  $\Delta$ -9-Desaturase aus Stearinsäure gebildet werden und wird daher nicht als essentiell bezeichnet (Leonard *et al.* 2004; McCowen and Bistran 2005). n-3 und n-6-Fettsäuren sind die zwei Hauptklassen mehrfach ungesättigter Fettsäuren, die als essentiell bezeichnet werden und mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Während Pflanzen die zwei Ausgangsprodukte für die PUFA-Synthese, Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure synthetisieren können, fehlt Säugetieren und damit auch dem Menschen diese Fähigkeit. Die im menschlichen Organismus vorkommenden mehrfach ungesättigten Fettsäuren leiten sich von der n-3-Fettsäure  $\alpha$ -Linolensäure und der n-6-Fettsäure Linolsäure ab. Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure können vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden, da die dafür benötigte  $\Delta$ -12 und  $\Delta$ -15-Desaturase fehlen. Sie müssen daher über die Nahrung aufgenommen werden (Connor 1999; Jump 2002; Pereira *et al.* 2004; Wallis *et al.* 2002). Durch Desaturierung und Kettenverlängerung werden aus  $\alpha$ -Linolensäure die längerkettigen Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA, 20:5 n-3) und Docosahexaensäure (DHA, 22:6 n-3), aus Linolsäure die Arachidonsäure (20:4 n-6) gebildet (Sprecher 2000; Leonard *et al.* 2004) (Abb. 3). Der Metabolismus der n-3 und der n-6 Fettsäuren unterliegt einer kompetitiven Hemmung, da die beiden Fettsäuregruppen um die gleichen Enzyme konkurrieren (Yaqoob 2003; Calder and Grimble 2002).  $\alpha$ -Linolensäure ist das bevorzugte Substrat der  $\Delta$ -6-Desaturase. Da Linolsäure jedoch in wesentlich größeren Mengen aufgenommen wird, ist der Metabolismus der n-6 Fettsäuren quantitativ bedeutsamer (Calder 2005). Normalerweise wird nur ein sehr geringer Anteil der mit der Nahrung aufgenommenen Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure zu längerkettigen PUFAs umgewandelt. Der größte Teil wird als Energielieferant der  $\beta$ -Oxidation zugeführt (Leonard *et al.* 2004).

Die früher übliche Bezeichnung von Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure als essentielle Fettsäuren wird zunehmend in Frage gestellt, da vor allem Arachidonsäure und DHA wichtige Funktionen im Körper erfüllen. DHA kann jedoch nur in sehr geringem Maß aus  $\alpha$ -Linolensäure synthetisiert werden (Cunnane 2000; Cunnane 2003; Lauritzen and Hansen 2003; Muskiet *et al.* 2004).

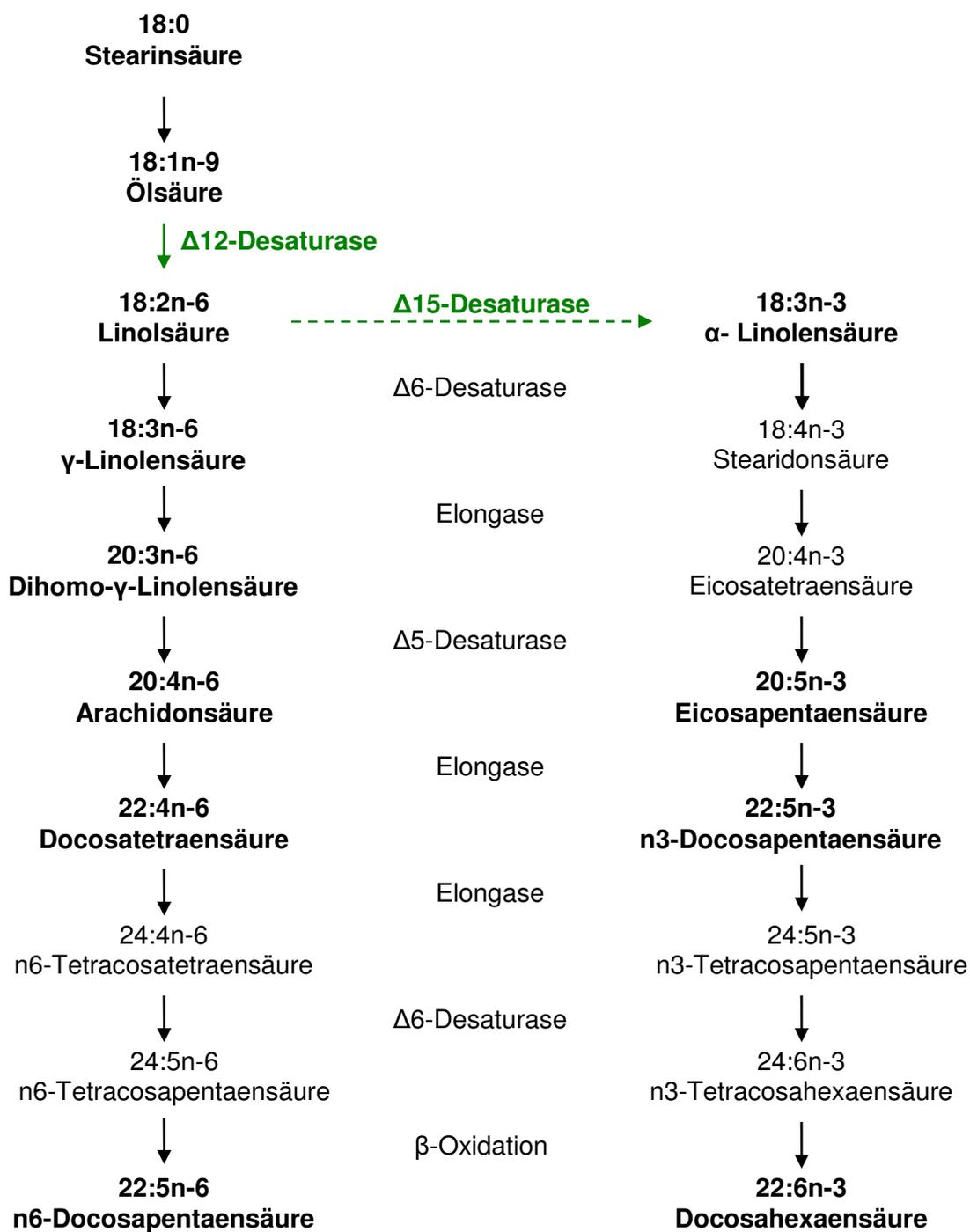


Abb. 3: Biosynthese langkettiger mehrfach ungesättigter Fettsäuren (vereinfachte Darstellung). Die mit grünen Pfeilen dargestellten Stoffwechselwege finden nur bei niedrigeren Eukaryonten, die schwarz dargestellten auch bei Säugetieren statt (Leonard et al. 2004).

## 2.5 Vorkommen in Lebensmitteln und Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren

Da Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure nur von Pflanzen synthetisiert werden können, werden sie vor allem durch pflanzliche Nahrungsmittel und aus diesen hergestellten Produkten aufgenommen. Reich an Linolsäure sind z.B. Distel-, Sonnenblumen- oder Maiskeimöl.  $\alpha$ -Linolensäure ist vor allem in Leinsamen, Raps, Soja und in grünem Blattgemüse (Portulak, Spinat), dessen Chloroplasten Linol- zu  $\alpha$ -Linolensäure desaturieren können, enthalten (Crawford *et al.* 2000).

EPA und DHA kommen fast ausschließlich in Fischen vor. Lediglich Hühnereier enthalten noch geringe Mengen DHA. Je fetter ein Fisch ist, desto höher ist auch sein Gehalt an EPA und DHA. Arachidonsäure ist hauptsächlich in Fleisch enthalten. Tab. 1 gibt einen Überblick über die Fettsäuregehalte einiger pflanzlicher und tierischer Lebensmittel.

Während mit der für Industrieländer heute üblichen Ernährung ausreichend Linolsäure zugeführt wird, ist die Aufnahme von  $\alpha$ -Linolensäure weitaus geringer (Pereira *et al.* 2004). Unsere Vorfahren ernährten sich bis vor 10000 Jahren vor allem von Wildfleisch, Fisch, grünem Blattgemüse, Früchten, Nüssen und Beeren, also von Lebensmitteln, die reich sind an n-3 Fettsäuren. Getreide, das einen höheren Gehalt an n-6 Fettsäuren hat, wurde erst vor 10000 Jahren Bestandteil der menschlichen Ernährung. Bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts lag das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren bei 1-2:1. Danach stieg der Konsum an n-6 Fettsäuren durch Lebensmittel wie Margarine, pflanzliche Öle oder Zuchttiere, die vor allem mit Getreide gefüttert wurden, stark an, während der Konsum von n-3 Fettsäuren zurückging. Gefördert wurde diese Entwicklung noch durch die Empfehlung, linolsäurereiche Pflanzenöle zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte zu verwenden. Durch den zunehmenden Verzehr von Margarine bzw. damit hergestellten Produkten wie Keksen, Kuchen oder Kräckern stieg neben der Aufnahme von Linolsäure auch die der Elaidinsäure (C18:1 *9trans*) an. Heute beträgt das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren in industrialisierten Ländern 10-20:1 (Simopoulos 2002a; Simopoulos 2002b). In Deutschland liegt das Verhältnis bei ca. 8:1 (Linseisen *et al.* 2003; DGE 2000a). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt ein Verhältnis von 5:1 (DGE 2000b).

Tab. 1: Gehalt [g/100g] an Öl-, Linol-,  $\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen- und Docosahexaensäure in verschiedenen pflanzlichen Ölen und Fischen (Quelle: Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, 2005)

Lebensmittel	Ölsäure	Linolsäure	$\alpha$ -Linolen- säure	Eicosa- pentaensäure	Docosa- hexaensäure
Olivenöl	69,4	8,3	0,9	0	0
Maiskeimöl	25,5	55,5	1,0	0	0
Distelöl	10,3	75,1	0,5	0	0
Sonnenblumenöl	19,9	63,1	0,5	0	0
Walnussöl	18,3	52,4	12,2	0	0
Leinsamenöl	19,1	14,3	52,8	0	0
Sojaöl	18,6	52,9	7,7	0	0
Rapsöl	52,2	22,4	9,6	0	0
Eigelb	11,7	4,8	0,3	0,1	0,2
Hering (Atlantik)	1,7	0,2	0,1	2,0	0,7
Hering (Ostsee)	1,7	0,4	0,2	0,7	1,2
Makrele	1,5	0,2	0,2	0,7	1,3
Thunfisch	2,6	0,2	0,2	1,4	2,1
Dornhai	2,7	0,2	0,1	0,6	1,8
Lachs (Salm)	2,7	0,4	0,4	0,7	1,9
Seelachs (Köhler)	0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,3
Aal	6,8	1,2	0,7	0,2	0,5

## 2.6 Zusammenhang zwischen Fettsäureversorgung und allergischen Erkrankungen, Lungenfunktion und bronchialer Hyperreaktivität

Um den Zusammenhang zwischen Fettsäuren und Allergien zu erklären, wurden in der Vergangenheit im Wesentlichen zwei Erklärungsmodelle herangezogen. Zum einen sollen Fettsäuren durch ihre Zusammensetzung in den Zellmembranen direkt die Produktion entzündungsfördernder Eicosanoide beeinflussen, zum anderen indirekt durch ihre Wirkung auf die Aktivität von Transkriptionsfaktoren die Expression inflammatorischer Gene beeinflussen. In einer dritten relativ neuen Hypothese wird vermutet, dass Mediatoren, die

beim Rückgang von Entzündungen eine wichtige Rolle spielen und aus EPA und DHA synthetisiert werden, einen protektiven Einfluss haben.

Eicosanoide, die eine wichtige Rolle bei der Regulation von Entzündungen spielen, werden aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 20 C-Atomen synthetisiert. Die wichtigste n-6 PUFA in der menschlichen Ernährung ist Linolsäure, die zu Arachidonsäure umgewandelt werden kann (Miles *et al.* 2003). Entzündungszellen enthalten üblicherweise einen hohen Anteil der n-6 PUFA Arachidonsäure und niedrige Konzentrationen von n-3 PUFA, besonders von EPA (Calder 2005; Calder 2002). Daher ist Arachidonsäure der dominierende Ausgangsstoff für die Synthese von Eicosanoiden, zu denen die Leukotriene (LT), die Prostaglandine (PG), die Thromboxane (TX) und die Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE) gehören. Arachidonsäure in den Zellmembranen kann von verschiedenen Phospholipasen, meist von Phospholipase A<sub>2</sub>, freigesetzt werden (Heller *et al.* 1998). Aus der freien Fettsäure können durch Cyclooxygenasen (COX) PG und TX, durch Lipoxygenasen (LOX) LT und HETE synthetisiert werden. Für die allergische Reaktion sind vor allem PGE<sub>2</sub> und LTB<sub>4</sub> verantwortlich. Während LTB<sub>4</sub> direkt die allergische Entzündung fördert, beruht die Wirkung von PGE<sub>2</sub> zum einen auf einer Verschiebung des Musters von T-Helferzellen, zum anderen fördert es die Freisetzung von IgE durch B-Lymphozyten. Bei den T-Helfer-Zellen werden verschiedene Phänotypen nach der Produktion ihrer Zytokine unterschieden. Während T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1) bei Infektions- und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind, dominieren bei Infektionen mit extrazellulären Erregern wie z.B. Würmern, aber auch bei allergischen Erkrankungen, die T-Helfer-Zellen vom Typ 2 (Th2) (Lohoff M 2002). Th1 produzieren hauptsächlich Interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ), während Th2 hauptsächlich IL-4 und IL-13 produzieren (Busse and Lemanske, Jr. 2001; Wills-Karp 2004). IL-4 wird außerdem von eosinophilen und basophilen Granulozyten und möglicherweise von Mastzellen freigesetzt (Borish and Steinke 2003). Es fördert ebenso wie PGE<sub>2</sub> die Freisetzung von IgE und hemmt die Produktion von IFN-  $\gamma$ . IFN-  $\gamma$  hemmt die Synthese von IgE und die Proliferation von Th2 und wirkt damit als Gegenspieler von IL-4 (Calder *et al.* 2002a; Busse and Lemanske, Jr. 2001; Jenmalm *et al.* 2001; Kankaanpaa *et al.* 1999). IL-4 wurde im Serum, in der bronchioalveolären Spülflüssigkeit und im Lungengewebe asthmatischer Patienten, außerdem im Gewebe von Nasenpolypen und in der Nasenschleimhaut von Personen mit allergischer Rhinitis nachgewiesen (Borish and Steinke 2003). PGE<sub>2</sub> hemmt zusätzlich die Proliferation von Lymphozyten und die Produktion der Zytokine Interleukin 2 (IL-2) und Interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) durch Th1 (Miles *et al.* 2003; Calder 2003b; Trebble *et al.* 2003b), ohne die Produktion der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10 durch Th2 anzuregen (Calder and Miles 2000;

Trebbles *et al.* 2003a). Somit entsteht bei allergischen Personen letztendlich eine Verschiebung des Gleichgewichts von den Th1- zu den Th2-Zellen.

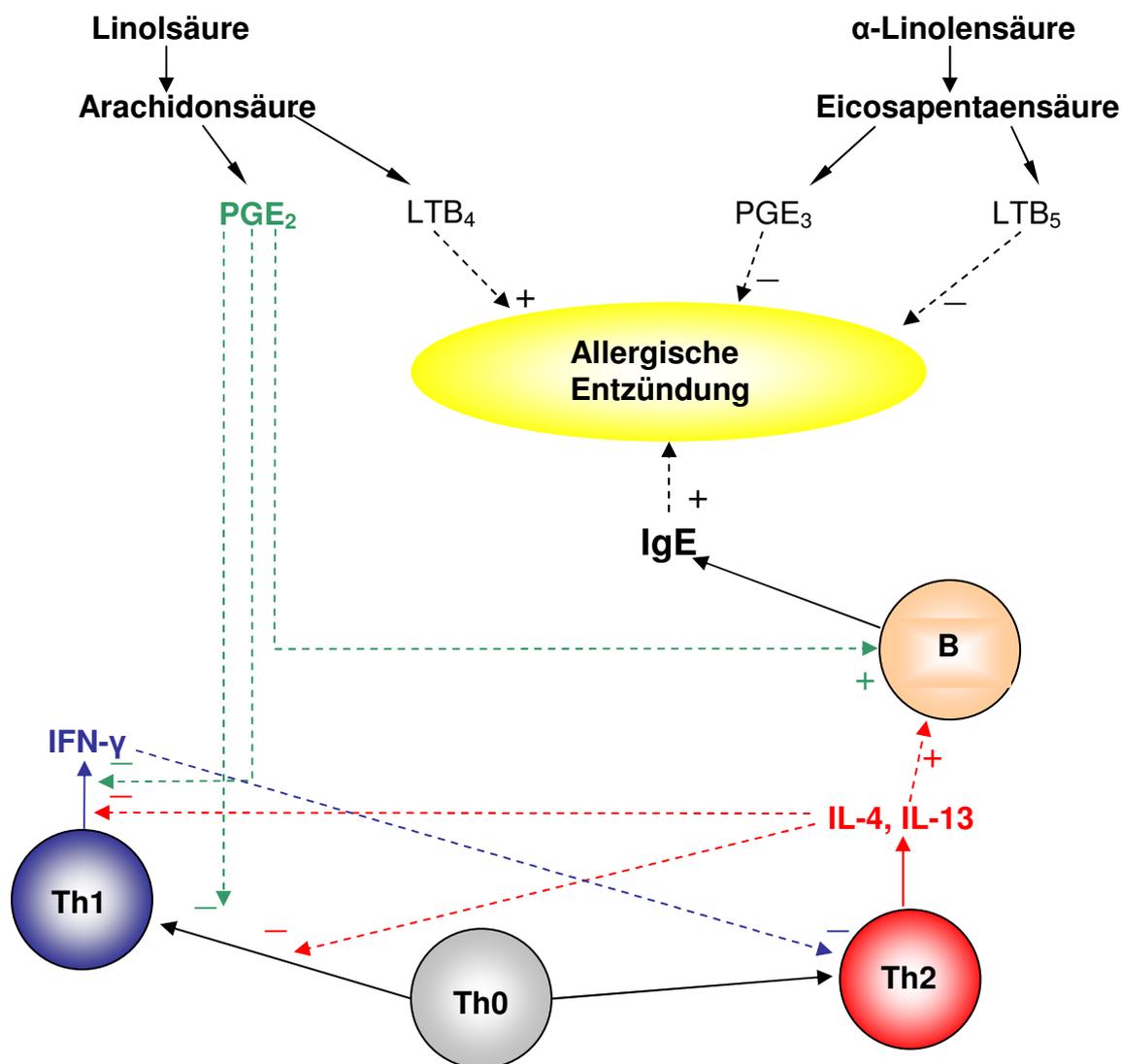


Abb. 4: Mögliche Wirkungen von Eicosanoiden bei der Entstehung allergischer Erkrankungen (stark vereinfachte Darstellung)

- > Produktion
- - - -> regulierende Wirkung

Die von Th2 produzierten Zytokine und Eicosanoide und Stoffe, die von anderen Zellen als Antwort auf Th2-Zytokine oder als Reaktion auf die durch Th2 ausgelöste Zerstörung von Gewebe (Eotaxin, transforming growth factor- $\beta$ , IL-11) ausgeschüttet werden, sind für die meisten pathophysiologischen Erscheinungen von Allergien verantwortlich (Produktion von IgE; Aktivierung von Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten; Überproduktion von Schleim; subepitheliale Fibrose; Umbau des Gewebes) (Romagnani 2000). Th2 sind die

einzigsten Zellen des Immunsystems, die die Peptide der Allergene durch den T-Zell-Rezeptor direkt erkennen und Interleukine freisetzen können, die für die gemeinsame Beteiligung IgE-produzierender B-Lymphozyten, Mastzellen und eosinophiler Granulozyten bei der allergischen Entzündung verantwortlich sind (Romagnani 2001).

Die entzündungsfördernden Wirkungen der aus n-3 Fettsäuren synthetisierten Eicosanoide, z.B. LTB<sub>5</sub>, sind dagegen 10-100mal schwächer als die aus Arachidonsäure synthetisierten (Calder 2005; Kankaanpaa *et al.* 1999). Durch eine vermehrte Zufuhr von n-3 Fettsäuren durch Fisch bzw. Fischöl soll deren Anteil in den Phospholipiden von Entzündungszellen angehoben werden und so weniger Eicosanoide aus Arachidonsäure produziert werden (Calder 2005).

Die Expression von Genen wird durch DNA-bindende Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren, reguliert. Transkriptionsfaktoren können unter anderem durch Bindung an andere Proteine oder durch Bindung an Fettsäuren reguliert werden (Gibson *et al.* 2002). PUFAs können durch direkte Beeinflussung intrazellulärer Signalwege einen oder mehrere Transkriptionsfaktoren aktivieren (Calder 2003a; Stulnig 2003). Nuclear factor kappa B (NFκB) ist ein Transkriptionsfaktor, der an der Induktion zahlreicher Gene, z.B. COX 2, beteiligt ist. Nach neueren Studien scheint die entzündungshemmende Wirkung von Fischöl auf einer verringerten Aktivierung von NFκB zu beruhen. Wie n-3 Fettsäuren die Aktivität von NFκB herabsetzen, ist jedoch nicht klar (Calder 2003a). Eine zweite Gruppe von Transkriptionsfaktoren, die bei Entzündungen eine Rolle spielen, sind peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), die zur Familie der Ligand-aktivierten Kernrezeptoren gehören. PUFA wie Linolsäure, Arachidonsäure und EPA sind endogene Liganden von PPARγ (Kota *et al.* 2005). PPARα und -γ haben wichtige Funktionen in Leber und Fettgewebe, kommen aber auch in Entzündungszellen vor (Calder 2003a). Die entzündungshemmende Wirkung von PPAR wird auf zwei Mechanismen zurückgeführt. Zum einen sollen PPAR den Abbau von Eicosanoiden fördern, indem sie die β-Oxidation in den Peroxisomen induziert, zum anderen der Aktivierung anderer Transkriptionsfaktoren, z.B. NFκB, entgegenwirken.

Eine Reihe weiterer Transkriptionsfaktoren werden von inflammatorischen Signalen aktiviert und spielen bei der Expression inflammatorischer Gene eine Rolle. Möglicherweise könnten n-3 Fettsäuren die Aktivierung dieser Faktoren beeinflussen, dies wurde jedoch noch nicht genau erforscht (Calder 2003a).

In jüngeren Studien wurde eine neue Gruppe von Lipidmediatoren entdeckt, die im Gegensatz zu den entzündungsfördernden Prostaglandinen und Leukotrienen eher protektive Wirkungen entfalten. Sie werden durch COX-2 aus EPA und DHA aufgebaut und haben entzündungshemmende und immunregulierende Wirkungen. Aus EPA werden Resolvine (resolution phase interaction products) der E-Serie, aus DHA Resolvine der D-Serie, Docosatriene und Neuroprotektine synthetisiert (Hong *et al.* 2003; Serhan 2004; Serhan 2005b; Serhan 2005a). Resolvine werden beim Rückgang von Entzündungen gebildet und mindern den Einstrom neutrophiler Granulozyten an den Entzündungsort und führen zur Reduzierung des Exsudats (Hong *et al.* 2003). In einer noch nicht publizierten Studie fanden D.B. Levy *et al.*, dass Resolvin D und 10,17-Docosatrien, die beide aus DHA gebildet werden, eine wichtige Schutzfunktion gegen die Schädigung des Lungengewebes bei asthmatischen Mäusen hatten (Serhan 2005a). Durch das Zusammenspiel von entzündungsfördernden Mediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen und entzündungshemmenden Faktoren wie Resolvinen und Docosatrienen entsteht ein Regelkreis, durch den Entzündungen im Körper reguliert werden. Störungen in diesem Regelkreis, also bei der entzündungshemmenden Gegenregulation, könnten zu einer gesteigerten Entzündungsreaktion im Körper führen (Flower and Perretti 2005).

## **2.7 Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden als Biomarker der Zufuhr**

Ein Biomarker (auch biologischer Marker oder Bioindikator) „ist ein (bio)chemischer, zellulärer oder molekularer Parameter, der in biologischen Materialien nachweisbar ist.“ (Hoffmann *et al.* 2002) In ernährungswissenschaftlichen Studien werden Biomarker üblicherweise herangezogen, um den Ernährungszustand eines Menschen zu erfassen oder ein Krankheitsrisiko einzuschätzen (Arab and Akbar 2002; Hunter 1998). In epidemiologischen Studien werden sie häufig untersucht, um Rückschlüsse auf die Aufnahme bestimmter Nährstoffe mit der Ernährung, die bioverfügbare Menge, zu ziehen (Bingham 2002; Hunter 1998).

Der Verzehr von Fettsäuren ist mit den üblichen Ernährungserhebungsmethoden nur schwer zu erfassen. Fette sind als so genannte versteckte Fette für Studienteilnehmer schlecht zu erkennen, insbesondere, wenn Speisen durch andere Personen zubereitet wurden. Zudem neigen insbesondere übergewichtige Personen dazu, für den Verzehr „unerwünschter“ Lebensmittel kleinere Mengen als die tatsächlich gegessenen anzugeben (underreporting) (Arab 2003). Ein weiteres Problem stellt die bei einigen Lebensmitteln (z.B. Margarine,

Koch- und Bratfett oder Kekse) in Abhängigkeit vom Hersteller stark schwankende Fettsäurezusammensetzung des gleichen Produktes dar (Cantwell *et al.* 2005).

Mit der Messung von Fettsäurekonzentrationen in verschiedenen Fraktionen des Plasmas bzw. Serums, in Zellmembranen und im Fettgewebe wird daher versucht, unverzerrte Indikatoren für die vorausgegangene Aufnahme der Fettsäuren zu erhalten (Arab and Akbar 2002). Dabei spiegeln Serum-Triglyceride die Aufnahme der Fettsäuren in den letzten Stunden bis Tagen, Cholesterinester und die in der vorliegenden Studie untersuchten Phospholipide die Aufnahme in den letzten Tagen bis Wochen wieder (Arab and Akbar 2002; Arab 2003; Ma *et al.* 1995). Da die Lebensdauer von Erythrozyten ungefähr 120 Tage beträgt, lässt die Fettsäurezusammensetzung in deren Membranen einen Rückschluss auf die Fettsäureaufnahme in den letzten Monaten zu (Arab 2003). Das Fettgewebe stellt dagegen einen Marker für die Zufuhr über die letzten zwei Jahre dar (Cantwell *et al.* 2005).

Da Fettsäuren im Organismus metabolisiert werden, wird mit Biomarkern im Gegensatz zur Ernährungserhebung jedoch nicht uneingeschränkt die Aufnahme der Fettsäuren mit der Nahrung gemessen. So kann die Zusammensetzung der Fettsäuren neben deren Aufnahme mit der Nahrung z.B. durch Fasten (Lipolyse), Krankheiten (z.B. bei Diabetes) oder Polymorphismen der beim Fettsäurestoffwechsel beteiligten Elongasen und Desaturasen beeinflusst werden. Mangel an Eisen, Zink, Kupfer oder Magnesium kann ebenfalls den Metabolismus der Fettsäuren beeinflussen, da die Desaturasen Metallenzyme sind. Auch die relative Menge anderer Fettsäuren spielt eine wichtige Rolle, da die Anteile der einzelnen Fettsäuren als Anteil der Gesamtfettsäuren, nicht deren absoluter Gehalt im untersuchten Medium ausgewertet wird (Arab 2003).

Die Fettsäuren, die nicht endogen aus Kohlenhydraten synthetisiert werden können, sind daher als Marker für die Aufnahme von Fettsäuren am besten geeignet. Dies sind die n-3 und die n-6-Fettsäuren sowie die trans-Fettsäuren. Gesättigte oder einfach ungesättigte Fettsäuren sind dagegen für diesen Zweck weniger geeignet (Hunter 1998; Arab 2003; Kobayashi *et al.* 2001; Kuriki *et al.* 2003). Für den Zusammenhang zwischen Fettsäuren und Allergien ist letztendlich die Zusammensetzung der Fettsäuren in der Membran der Lymphozyten wichtig, da die Synthese der Eicosanoide von dort ausgeht. In mehreren Studien war die Zufuhr langkettiger n-3- und n-6-Fettsäuren von einem Anstieg dieser Fettsäuren sowohl in den Serum-Lipoproteinen, als auch in den Membranen von Blutzellen begleitet. In Supplementierungsstudien mit Fischöl wurde gezeigt, dass die darin enthaltenen Fettsäuren EPA und DHA in Abhängigkeit von Zeit und Dosierung sowohl in den Lipoproteinen, als auch in den Membranen von neutrophilen Granulozyten, Erythrozyten und Thrombozyten

anstiegen (Cleland *et al.* 1992; Wallace *et al.* 2003; Katan *et al.* 1997; Laidlaw and Holub 2003; von Schacky *et al.* 1985). Die Aufnahme von Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure war bei 30 männlichen Probanden ebenfalls signifikant mit dem Gehalt dieser Fettsäuren in Lipoproteinen (Triglyceride, Cholesterinester und Phospholipide) und Zellmembranen (Neutrophile, Leukozyten und Erythrozyten) korreliert (Mantzioris *et al.* 1995).

## 2.8 Fragestellung

In dieser Dissertation sollen folgende Forschungsfragen bearbeitet werden:

- Besteht eine Assoziation zwischen der Konzentration einzelner Fettsäuren in den Serumphospholipiden und der Prävalenz von allergischer Sensibilisierung und Heuschnupfen sowie Lungenfunktionsbefunden bei Erwachsenen?
- Besteht eine Assoziation zwischen der Summe der n-6 bzw. der n-3 Fettsäuren in den Serumphospholipiden und der Prävalenz von allergischer Sensibilisierung und Heuschnupfen sowie Lungenfunktionsbefunden bei Erwachsenen?
- Besteht eine Assoziation zwischen dem Quotienten von mehrfach ungesättigten n6/n3-Fettsäuren in den Serumphospholipiden und der Prävalenz von allergischer Sensibilisierung und Heuschnupfen sowie Lungenfunktionsbefunden bei Erwachsenen?

In Tabelle 2 sind die unterschiedlichen Auswertungen der Fettsäuren und die zugrunde liegenden Hypothesen zusammengefasst.

Tab. 2: Verwendung der verschiedenen Auswertungen der Konzentration der analysierten Fettsäuren zur Überprüfung der zugrunde liegenden Hypothesen

Auswertung der Fettsäuren	Hypothese
Relative Konzentration (einzelne Fettsäure/Gesamtfettsäuren) an Palmitinsäure, Stearinsäure, Palmitoleinsäure, Ölsäure, C18:1 <i>trans</i> , Linolsäure, $\gamma$ -Linolensäure, Dihomo- $\gamma$ -linolensäure, Arachidonsäure, Docosatetraensäure (C22:4n-6), n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6), $\alpha$ -Linolensäure, Eicosapentaensäure, n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3) und Docosahexaensäure	Die Konzentration einzelner Fettsäuren ist mit den untersuchten Zielvariablen allergische Sensibilisierung, Heuschnupfen, Sollwerte für FEV <sub>1</sub> und FVC, dem Quotienten FEV <sub>1</sub> /FVC, dem TDRS und BHR assoziiert.
Summe der analysierten n-6 Fettsäuren / Gesamtfettsäuren, Summe der analysierten n-3 Fettsäuren / Gesamtfettsäuren	Die Fettsäuregruppen n6 bzw. n3 sind mit den Zielvariablen assoziiert.
Quotient n6/n3: Summe der analysierten n-6- Fettsäuren / Gesamtfettsäuren <hr/> Summe der analysierten n-3- Fettsäuren / Gesamtfettsäuren	Eine hohe Aufnahme von n-6-Fettsäuren (v.a. Linolsäure) im Vergleich zu n-3-Fettsäuren ist mit den Zielvariablen assoziiert.

### 3. Studiendesign und Methoden

#### 3.1 Die Europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen ECRHS (The European Community Respiratory Health Survey)

Seit Mitte der 70er Jahre wurde in Europa ein Anstieg der Morbidität und Mortalität an Asthma beobachtet (Department of Public Health Medicine 1993). Anfang der 90er Jahre basierten Informationen über die Prävalenz von Asthma und Allergien auf mehreren Studien, die unterschiedliche Studienprotokolle verwendeten. Die Querschnittsstudie ECRHS wurde Anfang der 90er Jahre initiiert, um die Prävalenz von Asthma und Allergien in verschiedenen Ländern mit einem identischen und standardisierten Studienprotokoll zu erfassen (Janson *et al.* 2001).

Forschungsziele von ECRHS waren:

- Die unterschiedliche Prävalenz von Asthma, asthma-ähnlichen Symptomen und bronchialer Reaktivität in Europa einzuschätzen
- Die Variation bekannter und vermuteter Risikofaktoren für Asthma abzuschätzen, ihre Assoziation mit Asthma zu analysieren und einzuschätzen, in welchem Ausmaß sie zur unterschiedlichen Prävalenz asthmatischer Erkrankungen in verschiedenen europäischen Ländern beitragen
- Unterschiede bei der Behandlung des Asthmas in Europa abzuschätzen

An der Studie waren etwa 140000 junge Erwachsene aus 48 Studienzentren in 22 Ländern beteiligt. Als Studienzentren wurden abgeschlossene administrative Einheiten mit mindestens 150000 Einwohnern gewählt. Deutsche Studienzentren waren Hamburg und Erfurt. Die vorliegende Arbeit wurde mit Daten aus Erfurt durchgeführt.

#### 3.2 Datenerhebung und Untersuchungsinstrumente

Die Teilnehmer an der Studie sollten repräsentativ für deutschsprachige Männer und Frauen im Alter von 20- 44 Jahren am Studienort Erfurt sein. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde in zwei Schritten durchgeführt. In der ersten Stufe wurde an 6291 zufällig aus den Registrierungen des Einwohnermeldeamtes ausgewählte Einwohner von Erfurt ein einseitiger Kurzfragebogen mit Fragen zu Symptomen und Behandlung von Asthma und Heuschnupfen geschickt. Von den Teilnehmern, die den Kurzfragebogen beantwortet hatten, beantwortete in der zweiten Stufe eine zufällig ausgewählte Teilstichprobe mit einem Interviewer einen ausführlichen Fragebogen (Hauptfragebogen) zu Asthmasymptomen, Beschwerden wie

Heuschnupfen oder Dermatitis, Familienanamnese, soziodemographische Daten, häusliche Umgebung, Rauchen und Medikamentengebrauch. Die Studierhebung war gekoppelt mit einer epidemiologischen Erhebung zu Risikofaktoren zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der MONICA-Studie (MONItoring of Trends and Determinants in CARDiovascular Disease). Deswegen wurde zusätzlich ein Monica-Fragebogen beantwortet, der auch Fragen zu sozioökonomischen Daten enthielt. Durch diese Koppelung wurde der Altersbereich der Teilnehmer auf Personen bis 65 Jahre erweitert. Die Teilnehmer nahmen außerdem an folgenden medizinischen Untersuchungen teil:

- Lungenfunktion/ Spirometrie und, falls keine Ausschlusskriterien vorlagen, bronchiale Provokation mit Methacholin
- Blutdruckmessung
- Blutentnahme
- Pricktest

Blutentnahme bzw. Lungenfunktionsprüfung und Ernährungserhebung erfolgten bei den Männern schwerpunktmäßig von September 1991 bis Januar 1992, bei den Frauen zwischen Januar 1992 und April 1992 (Anhang, Abb. A1). In der Regel begannen die Teilnehmer 1- 4 Tage nach der Blutentnahme bzw. Lungenfunktionsprüfung mit dem Ausfüllen der Ernährungstagebücher. Bei 105 Teilnehmern (14,2%) betrug der Abstand zwischen Blutentnahme und Ausfüllen der Tagebücher jedoch mehr als 28 Tage (Anhang, Abb. A2 und A3). Die Ernährungserhebung wurde mit einem 3-Tage-Wiegeprotokoll durchgeführt.

Von den Teilnehmern, von denen Daten aus dem 3-Tage-Wiegeprotokollen vorlagen, wurden 36 Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden analysiert.

Für die vorliegende Dissertation ergab sich letztendlich ein Analysedatensatz von 740 Personen (Abb. 5).

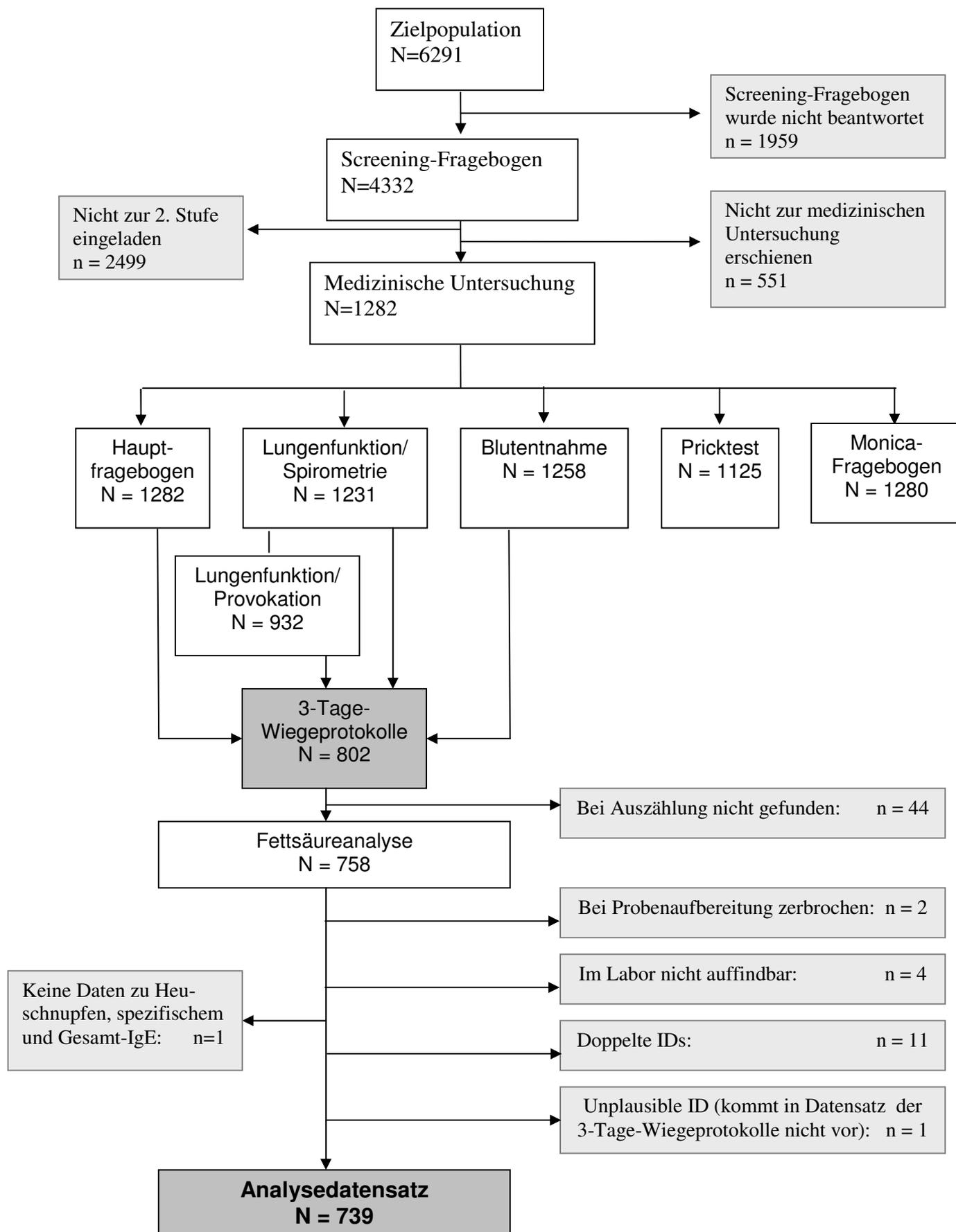


Abb. 5: Ermittlung des Analysedatensatzes

### 3.2.1 Fragebögen

#### *Kurz- und Hauptfragebogen*

Der Kurzfragebogen wurde von den Studienteilnehmern selbst ausgefüllt, während der Hauptfragebogen mit einem geschulten Interviewer durchgeführt wurde. Beide Fragebögen wurden aus bereits existierenden Fragebögen entwickelt.

Der einseitige Kurzfragebogen enthielt Fragen zu Symptomen und Behandlung von Asthma und Heuschnupfen und wurde aus dem Fragebogen der International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) entwickelt.

Der Hauptfragebogen enthielt folgende Fragenkomplexe:

1. Symptome und Anamnese

Die Fragen wurde ebenfalls dem Fragebogen der International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) entnommen.

2. Berufstätigkeit und Sozialstatus

Hier wurden die Fragen zu Berufstätigkeit und Sozialstatus des Office of Population Census and Survey (OPCS) übernommen.

3. Rauchverhalten

Fragen zu Rauchgewohnheiten stammen aus dem Fragebogen der American Thoracic Society.

4. Häusliche Umgebung

Die Fragen zu häuslichen Bedingungen basierten auf den in der Children's Health Study (Harvard School of Public Health and Canadian Health and Welfare) verwendeten, die 24 Gemeinden in den USA und Kanada untersuchte.

5. Fragen zu Medikamentenkonsum und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

Da es keinen Fragebogen gab, der für alle Länder der Europäischen Gemeinschaft geeignet war, wurden neue Fragen entwickelt.

#### *MONICA-Fragebogen*

Dieser Fragebogen stammt aus der MONICA-Studie (MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease) und enthält ergänzende Fragen zu Beruf, Rauchverhalten und kardiovaskulären Erkrankungen.

### *Ernährungserhebung*

Die Studienteilnehmer protokollierten über drei Tage in vorstrukturierten, offenen Ernährungstagebüchern (ERNA-Tagebücher) ihren Verzehr von Lebensmitteln und Getränken. Die 3-Tage-Wiegeprotokolle sollten zwei Wochentage und einen Sonn- oder Feiertag (in begründeten Ausnahmefällen einen Samstag) umfassen. Die Lebensmittelmenge wurde durch Wiegen und Messen in haushaltsüblichen Maßen, beim Außer-Haus-Verzehr unterstützt durch einen bebilderten Mengenanlass mit Fotografien häufig verzehrter Speisen in unterschiedlichen Portionsgrößen, erfasst. Zum Wiegen der Lebensmittel wurde den Teilnehmern eine Briefwaage gestellt (Hersteller VEB Feinwerktechnik Leipzig, Wägebereich –500g, umschaltbare Messgenauigkeit von 2 g im Bereich von 0-100g und 5 g im Bereich 0-500 g). Vor dem Ausfüllen der Tagebücher erhielten die Teilnehmer einzeln oder in Kleingruppen von maximal fünf Personen eine 30minütige Einweisung durch eine geschulte Krankenschwester. Die Studienteilnehmer füllten die Protokolle zu Hause aus und brachten sie größtenteils persönlich ins Studienzentrum zurück, wo sie kurz überprüft wurden (Brasche *et al.* 1997).

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Ernährungserhebungen in der Bundesrepublik Deutschland zu gewährleisten, wurden die erfassten Lebensmittel mit der Nährwertdatenbank Bundeslebensmittelschlüssel 2.1 (BLS 2.1) in einem von der GSF entwickelten Programm kodiert (Winkler G 1996). Später wurden die Daten im BLS 2.2 umkodiert. Die Variablen zu Lebensmitteln und Nährstoffen im ERNA-Datensatz enthalten Mittelwerte für die Aufnahme von Nährstoffen und Lebensmitteln.

### **3.2.2 Messung von Lungenfunktion und bronchialer Hyperreaktivität**

Die Lungenfunktionsprüfung wurde bei allen Teilnehmern durchgeführt, die eine entsprechende Einverständniserklärung unterschrieben hatten. Sie wurden angewiesen, mindestens eine Stunde vorher nicht zu rauchen, vier Stunden vorher keine Sprüheinhalation zu benutzen und acht Stunden keine Theophyllin-Präparate oder  $\beta_2$ -Agonisten einzunehmen. Vor der Lungenfunktionsprüfung beantworteten die Teilnehmer den Lungenfunktions-Fragebogen. Hatten die Teilnehmer in den letzten drei Wochen keine Atemwegserkrankung und sich an die oben genannten Anweisungen gehalten, wurde die Lungenfunktionsprüfung zur Ermittlung der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und forcierten Vitalkapazität (FVC) durchgeführt. Die Messung wurde maximal neunmal wiederholt, um mindestens zwei technisch zufrieden stellende Messungen, die sich maximal um 5% unterschieden, zu erreichen. Alle Teilnehmer, deren  $FEV_1$  mindestens 70% des erwarteten Wertes und

mindestens 1,5 Liter erreichte und bei denen keine Ausschlusskriterien (Herzerkrankung, Epilepsie, Schwangerschaft, Stillperiode oder Einnahme von Betablockern) vorlagen, nahmen an der bronchialen Provokation mit Methacholin teil.

Die Methacholinprovokation begann mit der Inhalation von Kochsalzlösung. Der 2 min. nach dieser Inhalation gemessene FEV<sub>1</sub>-Wert wurde als Referenzwert benutzt. War er kleiner als 90% des ursprünglichen FEV<sub>1</sub>-Werts, wurde keine Methacholinprovokation durchgeführt, sondern eine Dilatation mit Salbutamol.

Die bronchiale Provokation wurde entweder nach einem langen oder nach einem kurzen Protokoll durchgeführt. Beim langen Protokoll wurde die anfängliche Methacholindosis von 0,0078 mg bei jeder Stufe verdoppelt, beim kurzen Protokoll vervierfacht. Zwei Minuten nach jeder Inhalation wurde die FEV<sub>1</sub> der Teilnehmer gemessen. Die Provokation wurde beendet, wenn eine Gesamtdosis von 2,0 mg Methacholin oder ein Abfall des FEV<sub>1</sub>-Werts um 20% erreicht war, der Teilnehmer nicht in der Lage war, bei einer Provokationsstufe zwei technisch zufrieden stellende Ausatemmanöver durchzuführen oder die Provokation beenden wollte. Teilnehmer, die im Fragebogen asthmatische Symptome oder Atembeschwerden angegeben hatten (Antwort „ja“ bei Frage 1,2,3,5,11,13 im Hauptfragebogen), wurden nach dem langen Protokoll provoziert, die anderen nach dem kurzen Protokoll. Fiel der FEV<sub>1</sub>-Wert bei der bronchialen Provokation um mindestens 20%, wurde die Person als bronchial hyperreaktiv klassifiziert (Chinn *et al.* 1997; Chinn *et al.* 2002; Department of Public Health Medicine 1993).

Die Einteilung in BHR ja/nein sagt jedoch nichts darüber aus, bei welcher Methacholindosis die FEV<sub>1</sub> um 20% abfiel. Daher wurde die PD<sub>20</sub> als kumulative Methacholindosis berechnet, die einen Abfall der FEV<sub>1</sub> um 20% bewirkt. Die PD<sub>20</sub> kann dabei durch lineare Interpolation zwischen den beiden letzten Punkten der Dosis-Wirkungs-Kurve berechnet werden.

Um auch die Teilnehmer zu erfassen, die auf die bronchiale Provokation mit einem Abfall der FEV<sub>1</sub> um weniger als 20% reagierten, wurde der prozentuale Abfall der FEV<sub>1</sub> bei steigender Methacholindosis berechnet. Dieser Abfall ist näherungsweise linear und korreliert sehr stark mit der PD<sub>20</sub>, kann aber für alle Personen berechnet werden, die an der Methacholinprovokation teilnahmen (Chinn 1998). In der vorliegenden Studie wurde der Abfall der FEV<sub>1</sub> mit der logarithmierten Methacholindosis nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet. Dieser sogenannte dose-response slope wurde anschließend transformiert, um die für eine lineare Regression notwendigen Voraussetzungen,

Normalverteilung und Homogenität der Varianzen, zu erreichen. Der transformierte dose-response slope (TDRS) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{TDRS} = \frac{1}{\text{slope} + 0,1}$$

### 3.2.3 Messung von spezifischem IgE und Gesamt-IgE

Zur Messung von IgE im Serum wurden jedem Teilnehmer 10 ml venöses Blut abgenommen und entweder 3-6 Stunden bei Raumtemperatur oder über Nacht bei 4<sup>0</sup>C zur Gerinnung stehen gelassen. Anschließend wurde das Blut 10-15 min bei 2500-3000 U/min zentrifugiert. Das Serum wurde mit einer Pipette in 2 ml Röhrchen aus Polypropylen mit Schraubverschluss (Sarstedt, Nümbrecht) überführt. Aliquote wurden bei -20<sup>0</sup>C gelagert, in Styrofoam-Boxen (Sarstedt) verpackt und auf Trockeneis zum Zentrallabor von Pharmacia Diagnostics AB (Uppsala, Schweden) zur Analyse geschickt.

Spezifisches und Gesamt-IgE wurden mit dem Pharmacia CAP System gemessen. Der Messbereich für Gesamt-IgE lag bei 2-2000 kU/l, der für spezifisches IgE bei 0,35-100 kU/l. Gemessen wurde spezifisches IgE gegen Katze, Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*), Gräser, *Cladosporium herbarum* und Birke als lokales Allergen in Nordeuropa (Chinn *et al.* 2002; Burney *et al.* 1997; Department of Public Health Medicine 1993).

In der vorliegenden Studie wurden die Teilnehmer als atopisch sensibilisiert klassifiziert, wenn mindestens ein spezifisches IgE  $\geq 0,7$  kU/l war.

### 3.2.4 Messung der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden

Aliquote einer weiteren Serumprobe wurden bis zum Jahre 2003 in den Tiefkühltruhen der GSF bei -80<sup>0</sup>C gelagert und während der gesamten Lagerdauer nicht aufgetaut. Im Jahre 2003 wurden sie im Stoffwechsellabor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, München, analysiert.

Das Serum wurde in Schliffglasröhrchen eingewogen und mit 100  $\mu$ l innerem Standard versetzt.

Die Serumlipide wurden zunächst in drei Schritten extrahiert. Die erste Extraktion erfolgte mit 2 ml Hexan/Isopropanol im Verhältnis 3:2, die zweite und dritte Extraktion mit 2 ml Hexan. Bei jedem Schritt wurde ca. 1 min vorgetextet, 7 min bei 2300 U/min zentrifugiert und dann die obere Phase in ein 4 ml Braungläschen überführt und unter Stickstoff eingedampft. Danach wurden die einzelnen Lipidfraktionen mittels

Dünnschichtchromatographie in Phospholipide, Cholesterin, freie Fettsäuren, Triglyceride und Cholesterinester getrennt. Das Laufmittel bestand aus n-Heptan: Diisopropylether: Eisessig (60: 40: 3). Nach dem Trocknen wurde die Phospholipidfraktion ausgekratzt, das Kieselgel in ein 4 ml Braunglas überführt, 1,5 ml methanolische Salzsäure zugegeben und die Probe anschließend 45 min bei 85<sup>0</sup>C im Thermoblock gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Probe mit Natriumsulfat: Natriumhydrogencarbonat: Natriumcarbonat (2:2:1) gepuffert. Zur Extraktion der Methylester wurde die Probe zweimal mit jeweils 1 ml Hexan extrahiert, die obere Hexanphase in ein 2 ml Braungläschen überführt und mit Stickstoff eingedampft. Nach dem zweiten Schritt wurde der Extrakt in Hexan mit BHT (2 g/l) aufgenommen, geschüttelt, in ein Microvial überführt und im Gaschromatographen (Hewlett Packard, 5890 Series II) analysiert.

Insgesamt wurden 36 verschiedene Fettsäuren bestimmt. In regelmäßigen Abständen wurden insgesamt 34 Messungen mit einem Kontrollserum durchgeführt. Die aus diesen Kontrollen berechneten Variationskoeffizienten sind kursiv in eckigen Klammern angegeben.

### **Gesättigte**

C14:0 (Myristinsäure) [6,5], C15:0 (Pentadecansäure) [7,1], C16:0 (Palmitinsäure) [2,2], C17:0 (Margarinsäure) [4,1], C18:0 (Stearinsäure) [1,9], C20:0 (Arachinsäure) [13,0], C22:0 (Behensäure) [6,7] und C24:0 (Lignocerinsäure) [16,5]

### **Einfach ungesättigte**

*Cis*: C14:1 (Myristoleinsäure) [42,8], C15:1 [8,0], C16:1 n-7 (Palmitoleinsäure) [5,0], C18:1 n-9 (Ölsäure) [2,7], C18:1 n-7 [5,7], C20:1 n-9 (Gondosäure) [5,8], C22:1 n-9 (Erucasäure) [26,0], C24:1 n-9 (Nervonsäure) [15,5]

*Trans*: C14:1*trans* [60,1], C16:1*trans* [40,0], Summe C18:1*trans* (Vaccen- und Elaidinsäure) [13,8], C22:1*trans* [13,1]

### **Mehrfach ungesättigte Fettsäuren**

n6: C18:2 n-6 (Linolsäure) [2,3], C20:2 n-6 [7,4], C18:3 n-6 ( $\gamma$ -Linolensäure) [12,5], C20:3 n-6 (Dihomo-  $\gamma$ -Linolensäure) [4,4], C20:4 n-6 (Arachidonsäure) [7,2], C22:2 n-6 [9,6], C22:4 n-6 [8,8], C22:5 n-6 [15,4]

n3: C18:3 n-3 ( $\alpha$ -Linolensäure) [8,1], C18:4 n-3 [23,8], C20:3 n-3 [13,3], C20:5 n-3 (Eicosapentaensäure) [10,1], C22:5 n-3 [9,2], C22:6 n-3 (Docosahexaensäure) [9,8]

sonstige:

C20:3 n-9 [18,3]

C18:2*trans,trans* [12,2]

Die Ergebnisse werden in der vorliegenden Studie als Prozent der Summe aller gemessenen Methylfettsäuren (Gesamtfettsäuren) berechnet.

### **3.3 Zielgrößen: Heuschnupfen, Sensibilisierung, Lungenfunktionswerte und bronchiale Hyperreaktivität**

Als dichotome Zielgrößen wurden Heuschnupfen, allergische Sensibilisierung und bronchiale Hyperreaktivität (BHR) ausgewählt. Die Variable Heuschnupfen stammt aus der Frage 14 des Hauptfragebogens („Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel „Heuschnupfen“?“).

Als allergisch sensibilisiert wurden Teilnehmer klassifiziert, bei denen mindestens ein spezifisches IgE  $\geq 0,7$  kU/l im Serum gemessen wurde. Die Grenze von 0,7 kU/l statt wie oft üblich die Nachweisgrenze von 0,35 kU/l wurde gewählt, um eine deutlichere Trennung zwischen atopischen und nicht atopischen Teilnehmern zu erhalten.

Als bronchial hyperreaktiv wurden Teilnehmer klassifiziert, deren FEV<sub>1</sub>-Wert bei der Methacholinprovokation um mindestens 20%, verglichen mit dem Ausgangswert, abfiel.

Stetige Zielgrößen sind in dieser Untersuchung Gesamt-IgE im Serum und der dose-response slope der Methacholinprovokation.

### **3.4 Unabhängige Variablen: Konzentration der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden**

Als unabhängige Variablen wurden sowohl einzelne Fettsäuren, als auch Quotienten und Summen von Fettsäuregruppen ausgewertet.

Als gesättigte Fettsäuren wurden Palmitin- und Stearinsäure ausgewählt, die den größten Anteil der gesättigten Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden ausmachen und als Indikator für gesättigte Fettsäuren dienen sollen. Die einfach ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure und Ölsäure waren in Studien zur Fettsäureaufnahme mit der Nahrung positiv mit Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung assoziiert (Nagel *et al.* 2003; Trak-Fellermeier *et al.* 2004) und wurden daher in der vorliegenden Studie ausgewertet. In einer ökologischen Studie zeigte die aus repräsentativen Marktkörben in verschiedenen europäischen Ländern berechnete Höhe der *trans*-Fettsäureaufnahme einen Einfluss auf die Prävalenz von Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischem Ekzem bei 13-14jährigen Kindern (Weiland *et al.* 1999). Da die *trans*-Fettsäure C18:1*trans* den größten Anteil der in Deutschland aufgenommenen *trans*-Fettsäuren ausmacht (Hulshof *et al.* 1999), wurde diese ausgewertet.

Langkettige n-3 und n-6 Fettsäuren wurden ausgewählt, wenn sie vom Säugetierorganismus aus  $\alpha$ -Linolen- bzw. Linolsäure synthetisiert werden können und durch ihre Umwandlung zu Arachidon- bzw. Eicosapentaensäure die Produktion von Eicosanoiden beeinflussen können (s. Einleitung). Eine Ausnahme war die aus  $\alpha$ -Linolensäure gebildete Fettsäure C18:4 n-3, deren Variationskoeffizient von 23,8 bei den Kontrollmessungen eine valide Einschätzung der Exposition nicht zuließ.

Die Summe der n-6-Fettsäuren bzw. der n-3 Fettsäuren wurde gebildet, um die Assoziation der jeweiligen Fettsäuregruppe mit allergischen Erkrankungen zu berechnen:

Summe n6 =

C18:2n-6 + C20:2n-6 + C18:3n-6 + C20:3n-6 + C20:4n-6 + C22:2n-6 + C22:4n-6 + C22:5n-6

Summe n3 =

C18:3n-3 + C18:4n-3 + C20:3 n-3 + C20:5n-3 + C22:5n-3 + C22:6n-3

Der Quotient n6/n3 wurde berechnet, um die Hypothese zu überprüfen, dass eine Verschiebung dieses Quotienten in den letzten Jahrzehnten zur steigenden Prävalenz von allergischen Erkrankungen beiträgt. Zur Berechnung des Quotienten wurde die Summe aller gemessenen n-6 Fettsäuren durch die aller gemessenen n-3-Fettsäuren dividiert:

$$n6/n3 = \frac{\text{Summe n-6-Fettsäuren}}{\text{Summe n-3-Fettsäuren}}$$

### 3.5 Confounder (Störgrößen)

Als Confounder wurden neben Alter und Geschlecht Variablen berücksichtigt, die in früheren Studien einen Einfluss auf die Entstehung allergischer Erkrankungen gezeigt hatten. Dies waren der Rauchstatus, Bildungsstatus, Energieaufnahme in Kilokalorien (kcal) und der body mass index (BMI).

Angaben zum Geschlecht wurden aus Frage 3 des MONICA-Fragebogens entnommen. Das Alter wurde aus dem Lungenfunktions-Fragebogen übernommen, fehlende Werte wurden aus Antworten auf Frage 4 des MONICA-Fragebogens („Wann sind Sie geboren?“) berechnet. Angaben über den Rauchstatus wurden den Fragen 58 („Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht?“) und 58.2 („Rauchen Sie jetzt (bzw. bis vor einen Monat)?“) des Hauptfragebogens entnommen. Teilnehmer, die auf Frage 58 mit „nein“ antworteten, wurden als Nichtraucher klassifiziert. Teilnehmer, die auf Frage 58 mit „ja“, auf Frage 58.2 mit

„nein“ antworteten, wurden als ehemalige Raucher klassifiziert. Wurde sowohl Frage 58, als auch Frage 58.2 mit „ja“ beantwortet, wurden die Teilnehmer als Raucher klassifiziert. Der Bildungsstatus wurde den Antworten auf Frage 7 im MONICA-Fragebogen („Welche höchste Bildungsstufe haben Sie erreicht?“) entnommen. Da die vorliegende Studie in den Jahren 1991/92 in Erfurt durchgeführt wurde, orientierte sich die Einteilung der Bildungsstufen am Schulsystem der ehemaligen DDR. Seit der Schulreform von 1959 war der Basisschulabschluss dort die zehnjährige allgemeinbildende technische Oberschule (Bolte 2000; Koscinska 2002). Teilnehmer, die „8 Klassenabschluß oder weniger“ angaben, wurden der niedrigsten, die „10 Klassenabschluß“ angaben der mittleren Bildungsstufe zugeordnet. Teilnehmer, die „Abitur“, „Fachschulabschluß“ oder „Hochschulabschluß“ angaben, wurden der höchsten Bildungsstufe zugeordnet. Die Antwort „sonstiger Abschluß“ wurde als fehlender Wert interpretiert. Angaben zur Energieaufnahme stammen aus dem Datensatz der Ernährungs-Tagebücher und wurden als stetige Variable (kcal/d) ausgewertet. Der BMI wurde aus den Werten zu Größe und Gewicht im Lungenfunktions-Fragebogen berechnet und ebenfalls als stetige Variable in den multivariaten Modellen ausgewertet.

### **3.6 Statistische Analysen**

Alle statistischen Analysen wurden mit SAS für Windows Versionen 8.2 und 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

#### **3.6.1 Univariate Analysen**

Für die dichotomen Variablen Heuschnupfen, allergische Sensibilisierung und BHR wurden Prävalenzraten berechnet und mittels  $\chi^2$ -Test geprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestanden. Für die Konzentrationen der Fettsäuren wurden arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Minimum, 5., 25., 50. (Median), 75., 95. Perzentile und Maximum berechnet. Auf Unterschiede bei den stetigen Variablen zwischen den Geschlechtern wurde mit dem Wilcoxon-Rangsummentest geprüft. Die jeweils angewandten Verfahren sind in den Fußnoten der Tabellen angegeben.

Die Werte für Gesamt-IgE sind stark rechtsschief verteilt und werden daher am besten mit einer Log-Normalverteilung beschrieben. Die Mittelwerte werden als geometrische Mittelwerte (GM) mit einer geometrischen Standardabweichung (GSD) ausgedrückt, wobei

$$GM = \exp(AM_{\ln})$$

$$GSD = \exp(SD_{\ln}).$$

$AM_{\ln}$  und  $SD_{\ln}$  stellen den arithmetischen Mittelwert bzw. die Standardabweichung der log-transformierten Werte dar.

Dose-response-slope und PD20 sind ebenfalls stark rechtsschief verteilt. Mit der Transformation  $1/(\log \text{slope}) + 0,1$  wurde die für die statistische Auswertung der Daten erforderliche Normalverteilung und Homogenität der Varianzen erreicht.

### 3.6.2 Multivariate Analysen

Die multivariaten Analysen haben das Ziel, den Einfluss von unabhängigen Variablen und Confoundern auf die Zielvariable Krankheit statistisch zu untersuchen. Für die unabhängige Variable, die Konzentration der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden, wurden hierfür Quantile gebildet. Da für die Konzentration der einzelnen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden bei Erwachsenen keine Referenzwerte existieren, die eine Einteilung unterhalb/innerhalb/oberhalb des Normbereichs erlaubten und auch kein Schwellenwert bekannt ist, ab dem die Entstehung allergischer Erkrankungen gefördert bzw. gehemmt würde, wurden die Quantilen nach den Perzentilen der Fettsäureverteilung eingeteilt. Für die Auswertung von Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung wurden die Werte in Quartile jeweils nach der 25., 50. und 75. Perzentile eingeteilt. Die 1. Quartile (Teilnehmer, deren Werte bis zur 25. Perzentile lagen), diente als Referenzkategorie. Die Perzentilen der Fettsäuren können Tabelle A1 im Anhang entnommen werden. Die Assoziation zwischen BHR und der Fettsäurekonzentration in den Serum-Phospholipiden wurde stratifiziert nach Geschlecht durchgeführt. Da die Fallzahl dadurch unter 60 Personen sank, wurden die Fettsäurekonzentrationen hier in Tertile eingeteilt. Der Trend-Test ( $p$  for trend) wurde durchgeführt, indem die numerisch kodierten Quartilen als stetige Variablen in dem Modell berechnet wurden.

#### *Lineare Regression*

Mit Hilfe der linearen Regression kann der Einfluss einer oder mehrerer unabhängiger Variablen  $X_1, X_2, \dots, X_k$  auf eine stetige Zielvariable  $Y$  untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die lineare Regression angewendet, um die Assoziation zwischen den stetigen Zielvariablen Gesamt-IgE und transformiertem dose-response slope und den stetigen bzw. kategorisierten unabhängigen Variablen zu modellieren. Die lineare Regression wird beschrieben durch die Formel

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \Lambda + \beta_k X_k .$$

Die Parameter  $\beta_0$  (Intercept, Achsenabschnitt),  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$  sind unbekannt und müssen anhand der beobachteten Daten geschätzt werden. In linearen Regressionsmodellen werden die Parameter nach der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt.

Die Kleinste Quadrate Schätzer  $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_k$  der unbekannt Parameter sind die Werte, die die „residual sum of squares“ oder „error sum of squares“ minimieren

$$SSE = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i} - \dots - \hat{\beta}_k x_{ki})^2$$

Die lineare Regression für log-normalverteilte Zielvariablen wurde mit logarithmierten Werten durchgeführt. Die Ergebnisse werden als means ratios (MR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) dargestellt. Das means ratio für die unabhängige Variable  $j, j = 1, \dots, k$ , kann mit dem Parameterschätzer  $\hat{\beta}_j, j = 1, \dots, k$  nach der Formel

$MR_j = \exp(\hat{\beta}_j), j = 1, \dots, k$  berechnet werden.

Das means ratio drückt den Faktor aus, um den das geometrische Mittel der Zielvariable ab- bzw. zunimmt, wenn sich die unabhängige Variable um eine Einheit verändert.

Bei kategorisierten unabhängigen Variablen drückt das means ratio das Verhältnis des geometrischen Mittelwerts in der entsprechenden Kategorie gegenüber der Referenzkategorie aus. Schätzer für die 95% Konfidenzintervalle für die means ratios ergeben sich, indem man zuerst die Endpunkte eines Konfidenzintervalls für den Koeffizienten  $\beta_j$  berechnet und diese Werte dann exponiert.

$$\text{Exp} [\hat{\beta}_j \pm z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\widehat{VAR}(\hat{\beta}_j)}], j = 1, \dots, k,$$

wobei  $\widehat{VAR}(\hat{\beta}_j), j = 1, \dots, k$  die geschätzte Varianz von  $\hat{\beta}_j$  und  $z_{1-\alpha/2}$  die  $(1-\alpha/2)$ -Perzentile der Standardnormalverteilung darstellt.

Means ratios und Konfidenzintervalle für eine Zunahme um  $s$  Einheiten einer stetigen unabhängigen Variablen (statt einer Einheit) erhält man, indem man  $\beta_j$  mit  $s$  multipliziert ( $s * \beta_j$ ).

Ist die Anzahl  $k$  der unabhängigen Variablen größer als 1, wird das means ratio  $MR_j$  als adjustiertes MR bezeichnet.

Ähnlich wie beim OR bedeutet ein adjustiertes MR von 1, dass nach Adjustierung für die übrigen Einflussvariablen kein Zusammenhang zwischen Zielgröße und Exposition vorliegt. Entsprechend bedeutet ein Wert größer 1 eine positive, ein Wert kleiner 1 eine negative Assoziation.

### Logistische Regression

Ist die Zielvariable nicht stetig, sondern dichotom erfasst (Krankheit ja/ nein), kommt die logistische Regression als Auswertungsmethode in Frage. Bei dieser Methode wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht direkt modelliert, sondern eine Funktion der Wahrscheinlichkeit  $p$ , dass die Krankheit  $Y$  durch den Einfluss der unabhängigen Variablen  $X_1, X_2, \dots, X_k$  auftritt. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  kann dabei jede beliebige Zahl zwischen 0 und 1 annehmen. Die Chance  $p/1-p$  kann damit alle positiven reellen Zahlen annehmen, der Logarithmus der Chance,  $\text{logit}(p)$ , sämtliche positiven und negativen reellen Zahlen.

Die Formel für den  $\text{logit}$  lautet:

$$\text{logit}(p) = \ln[\text{Odds}(p)] = \ln(p/1-p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

Durch Transformation erhält man:

$$P = \frac{\text{Exp}(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}{1 + \text{Exp}(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}$$

Damit wird also die Wahrscheinlichkeit modelliert, bei den vorhandenen Risikofaktoren  $X_1, X_2, \dots, X_k$  zu erkranken.

Durch Einsetzen der Parameterschätzer  $\hat{\beta}$  erhält man das geschätzte adjustierte Odds Ratio (OR) für den  $k$ -ten Einflussfaktor:

$$OR = \exp(\hat{\beta}_k)$$

und das 95% Konfidenzintervall (KI) der Odds ratio:

$$95\% \text{ KI} = \exp[(\hat{\beta}_k) \pm z_{1-\alpha/2} * \text{VAR}(\hat{\beta}_k)]$$

(Kreienbrock L; Schach S 2000; Bender R *et al.* 2002).

Das Odds ist der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis auftritt durch die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis nicht auftritt (Bland and Altman 2000).

Bei einem Odds ratio gleich 1 besteht kein Zusammenhang zwischen Exposition und Krankheit. Ist das Odds ratio größer als 1, besteht eine positive Assoziation, ist es kleiner als 1 eine negative Assoziation zwischen Exposition und Krankheit (Gordis L 2001). Während das Odds ratio einen so genannten Punktschätzer darstellt, gibt das Konfidenzintervall (KI), auch Vertrauensintervall genannt, die Wahrscheinlichkeit  $1-\alpha$  an, in dem der unbekannte Schätzer liegt (Kreienbrock and Schach 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde die logistische Regression angewendet, um die Assoziation zwischen den dichotomen Zielvariablen Heuschnupfen, allergische Sensibilisierung

(spezifisches IgE  $\geq 0,7$  kU/l) und BHR und den stetigen bzw. kategorisierten unabhängigen Variablen zu modellieren .

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Heuschnupfen, allergische Sensibilisierung und Gesamt-IgE

#### 4.1.1 Beschreibung der Studiengruppe

##### *Charakteristik der Studiengruppe*

Die Studiengruppe zur Berechnung der Assoziation zwischen Heuschnupfen, spezifischem und Gesamt-IgE und Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden umfasst 739 Personen, 312 Frauen (42,2%) und 427 Männer (57,8%).

Zwischen den Geschlechtern waren keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Prävalenz von Heuschnupfen oder allergischer Sensibilisierung zu beobachten. 11,9% der Frauen und 9,1% der Männer hatten Heuschnupfen, in der gesamten Population lag die Prävalenz bei 10,3%. Eine allergische Sensibilisierung gegen mindestens ein spezifisches IgE wurde bei 22,8% (mindestens 1 spez. IgE  $\geq 0,7$  kU/l) bzw. 26,3% (mindestens 1 spez. IgE  $\geq 0,35$  kU/l) der Frauen und bei 22,9% bzw. 29,5% der Männer nachgewiesen. In der gesamten Studiengruppe waren 22,9% bzw. 28,1% der Studienteilnehmer gegen mindestens eines der getesteten Allergene sensibilisiert.

Beim Bildungsstatus zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. 44,0% der Frauen und 47,4% der Männer hatten mehr als zehn Schulklassen absolviert, 34,1% der Frauen und 31,2% der Männer verfügten über einen mittleren Bildungsabschluss und 21,9% der Frauen und 21,4% der Männer hatten weniger als zehn Schulklassen absolviert.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren jedoch beim Rauchverhalten, beim Alter und beim Body Mass Index zu beobachten. Männer waren häufiger Raucher (35,1%) bzw. Exraucher (33,7%), bei den Frauen überwogen mit 52,6% die Nichtraucher. Der Mittelwert für das Alter lag in der Studiengruppe bei 41,5 Jahre, die Frauen waren mit durchschnittlich 40,0 Jahren jünger als die Männer (42,7 Jahre).

Der Body Mass Index war bei den Männern mit 25,9 höher als bei den Frauen (24,9), der Mittelwert in der Studiengruppe betrug 25,5 (Tabelle 3).

Tab. 3: Beschreibung der Studiengruppe zur Berechnung der Assoziation zwischen Heuschnupfen, spezifischem und Gesamt-IgE und Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden

	Gesamt		Frauen		Männer		p-Wert <sup>†</sup>
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
<b>Heuschnupfen*</b>							
nein	663/739	89,7	275/312	88,1	388/427	90,9	
ja	76/739	10,3	37/312	11,9	39/427	9,1	0,2698 <sup>‡</sup>
<b>Atopische Sensibilisierung (mind. 1 spez. IgE ≥ 0,7 kU/l)</b>							
nein	570/739	77,1	241/312	77,2	329/427	77,1	
ja	169/739	22,9	71/312	22,8	98/427	22,9	1,0000 <sup>‡</sup>
<b>Atopische Sensibilisierung (mind. 1 spez. IgE ≥ 0,35 kU/l)</b>							
nein	531/739	71,9	230/312	73,7	301/427	70,5	
ja	208/739	28,1	82/312	26,3	126/427	29,5	0,3627 <sup>‡</sup>
<b>Bildungsstatus<sup>§§</sup></b>							
hoch	339/737	46,0	137/311	44,0	202/426	47,4	
mittel	239/737	32,4	106/311	34,1	133/426	31,2	
niedrig	159/737	21,6	68/311	21,9	91/426	21,4	0,6266 <sup>‡</sup>
<b>Rauchverhalten</b>							
Nichtraucher	297/739	40,2	164/312	52,6	133/427	31,2	
Exraucher	205/739	27,7	61/312	19,5	144/427	33,7	
Raucher	237/739	32,1	87/312	27,9	150/427	35,1	<0,0001 <sup>‡</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
	41,5	12,3	40,0	12,0	42,7	12,3	0,0035 <sup>§</sup>
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5	4,0	24,9	4,4	25,9	3,7	<0,0001 <sup>§</sup>

\* Erhoben durch die Frage: "Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel Heuschnupfen?"

† Test auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern

‡ Chi-Quadrat-Test

§ Wilcoxon Zwei-Stichproben Test

§§ niedrig = < 10 Schulklassen, mittel = 10 Schulklassen, hoch = > 10 Schulklassen

### Gesamt-IgE im Serum

Die Werte für Gesamt-IgE waren sowohl in der gesamten Studiengruppe, als auch bei den Geschlechtern extrem rechtsschief verteilt. Bei den Männern waren die Werte signifikant höher als bei den Frauen ( $p < 0,0001$ ). Der Median lag in der gesamten Studiengruppe bei 40,4 kU/l, bei den Frauen bei 25,8 kU/l und bei den Männern bei 53,0 kU/l. Der geometrische

Mittelwert betrug 39,9 kU/l in der gesamten Studiengruppe, 28,7 kU/l bei den Frauen und 50,8 kU/l bei den Männern (Tabelle 4).

Tab 4: Verteilung von Gesamt-IgE in der Studiengruppe (n=739)

	Gesamt-IgE (kU/l)		
	Arithmetischer Mittelwert $\pm$ SD	Median	Geometrischer Mittelwert $\pm$ 95% C.I.
Gesamt	117,7 $\pm$ 255,7	40,4	39,9 (35,9-44,3)
Frauen (n=312)	90,5 $\pm$ 222,6	25,8	28,7 (24,5-33,5)
Männer (n=427)	137,7 $\pm$ 275,9	53,0	50,8 (44,4-58,1)

#### *Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden*

Bei den Fettsäuregruppen machten gesättigte Fettsäuren mit 43,9 % den größten Anteil aus, gefolgt von mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren mit 34,5 %, einfach ungesättigten mit 14,3 % und mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren mit 6,2 %. Bei den Einzelfettsäuren hatte Palmitinsäure mit 26,9 % den größten Anteil an den Gesamtfettsäuren, dann folgten Linolsäure mit 20,2 %, Arachidonsäure mit 9,6 % und Ölsäure mit 9,5 %. Die Konzentration aller Einzelfettsäuren in den Serum-Phospholipiden mit Ausnahme der *trans*-Fettsäuren unterschied sich signifikant zwischen den Geschlechtern. Bei der Summe der gesättigten und bei der Summe der einfach ungesättigten Fettsäuren ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern, nicht jedoch bei der Summe der mehrfach ungesättigten n-3 oder n-6 Fettsäuren oder dem Quotienten n6/n3 (Tabelle 5).

Tab. 5: Zusammensetzung der Fettsäuren (in % der Gesamtfettsäuren)\* in den Serum-Phospholipiden von 739 Erwachsenen

Fettsäuren (%)	Gesamt (n=739)	Frauen (n=312)	Männer (n=427)	p-Wert †
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)	26.86 ± 1.72	27.33 ± 1.64	26.52 ± 1.70	<0.0001
Stearinsäure (C18:0)	13.42 ± 1.36	13.05 ± 1.48	13.70 ± 1.20	<0.0001
Summe gesättigte Fettsäuren ‡	43.88 ± 1.63	43.82 ± 1.04	43.93 ± 1.95	0.0399
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)	0.53 ± 0.23	0.50 ± 0.19	0.55 ± 0.25	0.0201
Ölsäure (C18:1n-9)	9.48 ± 1.27	9.32 ± 1.06	9.60 ± 1.40	0.0411
trans-C18:1	0.36 ± 0.15	0.36 ± 0.14	0.35 ± 0.16	0.0657
Summe einfach ungesättigte Fettsäuren §	14.29 ± 1.49	14.01 ± 1.18	14.49 ± 1.65	<0.0001
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)	20.23 ± 2.69	20.51 ± 2.62	20.03 ± 2.73	0.0283
γ-Linolensäure(C18:3n-6)	0.10 ± 0.04	0.09 ± 0.04	0.11 ± 0.04	<0.0001
Dihomo-γ-linolensäure (C20:3n-6)	2.87 ± 0.59	2.93 ± 2.86	2.82 ± 2.76	0.0215
Arachidonsäure (C20:4n-6)	9.61 ± 1.50	9.44 ± 1.43	9.73 ± 1.55	0.0057
Adrensäure (C22:4n-6)	0.34 ± 0.07	0.32 ± 0.06	0.35 ± 0.07	<0.0001
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)	0.24 ± 0.14	0.26 ± 0.12	0.22 ± 0.20	<0.0001
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren ¶	34.47 ± 2.35	34.66 ± 2.06	34.33 ± 2.54	0.2427
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
α-Linolensäure(C18:3n-3)	0.18 ± 0.06	0.19 ± 0.06	0.18 ± 0.06	0.0094
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)	1.09 ± 0.59	1.03 ± 0.59	1.13 ± 0.59	0.0002
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)	0.96 ± 0.21	0.84 ± 0.21	1.04 ± 0.17	<0.0001
Docosahexaensäure (C22:6n-3)	3.85 ± 0.93	4.05 ± 0.91	3.71 ± 0.93	<0.0001
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren **	6.22 ± 1.43	6.25 ± 1.43	6.19 ± 1.44	0.5317
<b>Quotient n6/n3 ††</b>	5,84 ± 1,42	5,85 ± 1,46	5,84 ± 1,39	0,8584

\* % Fettsäuremethylester (wt/wt),  $\bar{x} \pm SD$

† Wilcoxon Zwei-Stichproben Test

‡ Summe gesättigte Fettsäuren  
= (C14:0 + C16:0 + C18:0 + C20:0 + C22:0 + C24:0)/Gesamtfettsäuren

§ Summe einfach ungesättigte Fettsäuren  
= (C16:1n-7 + C18:1n-7 + C18:1n-9 + C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9)/ Gesamtfettsäuren

¶ Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

\*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
 = (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

†† Quotient n6/n3  
 = Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

#### **4.1.2 Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Heuschnupfen, allergischer Sensibilisierung und Gesamt-IgE**

In Tabelle 6 sind rohe und adjustierte ORs mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen für die Assoziation zwischen der Konzentration einzelner Fettsäuren bzw. Fettsäuregruppen und Heuschnupfen dargestellt. Der *p* for trend war für die rohe Assoziation zwischen Linolsäure und Heuschnupfen signifikant (*p* for trend = 0,0423), nach Adjustierung war dagegen keine signifikante Assoziation mehr zu erkennen. Arachidonsäure war die einzige Fettsäure, die nach Adjustierung mit ORs (95 %-K.I.) von 3,85 (1,67-8,88) für die zweite, 2,54 (1,05-6,11) für die dritte und 3,27 (1,39-7,69) für die vierte Quartile (*p* for trend = 0,0449) einen signifikanten Einfluss auf Heuschnupfen zeigte.

Tab 6: *Rohe und adjustierte\* Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und Heuschnupfen† (n=737)*

<b>Fettsäure</b>	<b>2. Quartile‡</b>	<b>3. Quartile‡</b>	<b>4. Quartile‡</b>	<b>p for trend</b>
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)				
Rohes OR (95% KI)	0,89 (0,47-1,69)	0,70 (0,35-1,38)	0,80 (0,41-1,54)	0,3890
Adjustiertes OR (95% KI)	0,84 (0,43-1,63)	0,63 (0,31-1,28)	0,60 (0,29-1,25)	0,1251
Stearinsäure (C18:0)				
Rohes OR (95% KI)	1,04 (0,55-2,00)	0,67 (0,33-1,37)	1,06 (0,55-2,02)	0,8326
Adjustiertes OR (95% KI)	1,23 (0,61-2,48)	0,96 (0,44-2,08)	1,48 (0,72-3,04)	0,4107
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)				
Rohes OR (95% KI)	0,77 (0,41-1,46)	0,68 (0,35-1,31)	0,64 (0,33-1,24)	0,1589
Adjustiertes OR (95% KI)	0,80 (0,41-1,55)	0,75 (0,38-1,48)	0,78 (0,38-1,59)	0,4503
Ölsäure (C18:1n-9)				
Rohes OR (95% KI)	1,65 (0,88-3,09)	0,99 (0,50-1,98)	0,64 (0,30-1,37)	0,1263
Adjustiertes OR (95% KI)	1,62 (0,85-3,10)	0,95 (0,47-1,91)	0,73 (0,33-1,60)	0,2329
<i>trans</i> -C18:1				
Rohes OR (95% KI)	0,99 (0,49-2,01)	1,67 (0,88-3,18)	0,87 (0,42-1,80)	0,8326
Adjustiertes OR (95% KI)	0,89 (0,43-1,84)	1,56 (0,81-3,01)	0,77 (0,36-1,63)	0,9562
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)				
Rohes OR (95% KI)	0,74 (0,35-1,58)	1,06 (0,53-2,13)	1,75 (0,92-3,33)	<b>0,0423</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	0,64 (0,29-1,37)	0,91 (0,44-1,87)	1,33 (0,66-2,67)	0,2491
$\gamma$ -Linolensäure(C18:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1,04 (0,55-2,00)	0,73 (0,36-1,47)	0,99 (0,52-1,92)	0,7409
Adjustiertes OR (95% KI)	1,24 (0,63-2,45)	0,94 (0,45-1,97)	1,41 (0,67-2,98)	0,5471
Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (C20:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	0,88 (0,44-1,75)	1,11 (0,57-2,13)	1,00 (0,51-1,96)	0,8326
Adjustiertes OR (95% KI)	0,92 (0,45-1,86)	1,19 (0,60-2,34)	1,25 (0,61-2,55)	0,4286
Arachidonsäure (C20:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	<b>3,73 (1,65-8,46)</b>	2,37 (1,00-5,60)	<b>3,14 (1,37-7,22)</b>	0,0514
Adjustiertes OR (95% KI)	<b>3,85 (1,67-8,88)</b>	<b>2,54 (1,05-6,11)</b>	<b>3,27 (1,39-7,69)</b>	<b>0,0449</b>
Docosatetraensäure (C22:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1,01 (0,51-1,97)	1,00 (0,51-1,96)	1,00 (0,51-1,96)	0,9956
Adjustiertes OR (95% KI)	1,01 (0,51-2,00)	1,00 (0,50-2,00)	1,04 (0,51-2,11)	0,9214

<b>Fettsäure</b>	<b>2. Quartile<sup>‡</sup></b>	<b>3. Quartile<sup>‡</sup></b>	<b>4. Quartile<sup>‡</sup></b>	<b>p for trend</b>
<b>n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1,39 (0,71-2,69)	1,06 (0,53-2,13)	1,07 (0,53-2,14)	0,9180
Adjustiertes OR (95% KI)	1,57 (0,79-3,11)	1,09 (0,53-2,26)	0,99 (0,47-2,09)	0,7484
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
<b>α-Linolensäure(C18:3n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	0,90 (0,47-1,74)	1,05 (0,56-1,99)	0,64 (0,32-1,30)	0,3278
Adjustiertes OR (95% KI)	0,86 (0,44-1,69)	1,07 (0,56-2,05)	0,60 (0,29-1,25)	0,2931
<b>Eicosapentaensäure (C20:5n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	0,82 (0,41-1,65)	1,11 (0,58-2,15)	1,05 (0,54-2,05)	0,6769
Adjustiertes OR (95% KI)	0,89 (0,43-1,84)	1,22 (0,61-2,43)	1,33 (0,65-2,71)	0,3144
<b>n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	0,78 (0,40-1,53)	0,84 (0,43-1,64)	0,94 (0,49-1,80)	0,9093
Adjustiertes OR (95% KI)	0,96 (0,46-1,99)	1,17 (0,54-2,54)	1,25 (0,57-2,72)	0,4966
<b>Docosahexaensäure (C22:6n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1,96 (0,97-3,98)	1,41 (0,67-2,97)	1,70 (0,82-3,50)	0,3323
Adjustiertes OR (95% KI)	2,07 (1,00-4,29)	1,30 (0,60-2,82)	1,92 (0,90-4,10)	0,2538
<b>Quotient n6/n3</b>				
Rohes OR (95% KI)	0,69 (0,35-1,37)	0,79 (0,41-1,54)	0,90 (0,47-1,71)	0,8326
Adjustiertes OR (95% KI)	0,57 (0,28-1,16)	0,63 (0,32-1,26)	0,67 (0,34-1,34)	0,3433

\* adjustiert für Geschlecht, Altersgruppe (20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥60 years), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher), Body Mass Index (stetig) and Gesamtenergieaufnahme (kcal/d, stetig)

† Erhoben durch die Frage: “Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel Heuschnupfen?“

‡ Die erste Quartile wurde als Referenzkategorie gesetzt

Tab 7: *Rohe und adjustierte\* Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und allergischer Sensibilisierung† (n=739)*

<b>Fettsäure</b>	<b>2. Quartile<sup>‡</sup></b>	<b>3. Quartile<sup>‡</sup></b>	<b>4. Quartile<sup>‡</sup></b>	<b>p for trend</b>
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)				
Rohes OR (95% KI)	0,61 (0,37-1,00)	1,08 (0,68-1,72)	0,81 (0,50-1,31)	0,9134
Adjustiertes OR (95% KI)	0,64 (0,38-1,08)	1,11 (0,68-1,79)	0,75 (0,44-1,27)	0,7011
Stearinsäure (C18:0)				
Rohes OR (95% KI)	0,83 (0,52-1,33)	0,83 (0,52-1,34)	0,63 (0,38-1,03)	0,0796
Adjustiertes OR (95% KI)	0,92 (0,55-1,52)	0,96 (0,57-1,60)	0,76 (0,44-1,31)	0,3797
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)				
Rohes OR (95% KI)	1,18 (0,72-1,93)	1,21 (0,74-1,97)	1,21 (0,74-1,97)	0,4626
Adjustiertes OR (95% KI)	1,21 (0,73-2,01)	1,25 (0,75-2,08)	1,29 (0,76-2,18)	0,3484
Ölsäure (C18:1n-9)				
Rohes OR (95% KI)	1,67 (0,99-2,81)	<b>2,03 (1,22-3,39)</b>	<b>1,72 (1,02-2,89)</b>	<b>0,0338</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1,65 (0,97-2,83)	<b>2,03 (1,20-3,43)</b>	1,70 (0,98-2,92)	<b>0,0423</b>
<i>trans</i> -C18:1				
Rohes OR (95% KI)	1,02 (0,63-1,66)	1,14 (0,71-1,83)	0,74 (0,45-1,23)	0,3624
Adjustiertes OR (95% KI)	0,98 (0,60-1,61)	1,11 (0,68-1,80)	0,67 (0,40-1,13)	0,2374
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1,09 (0,67-1,80)	1,35 (0,83-2,19)	1,13 (0,69-1,85)	0,4731
Adjustiertes OR (95% KI)	1,05 (0,63-1,75)	1,29 (0,78-2,15)	0,99 (0,58-1,69)	0,8286
$\gamma$ -Linolensäure(C18:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	0,93 (0,56-1,52)	1,30 (0,81-2,09)	0,93 (0,57-1,53)	0,8517
Adjustiertes OR (95% KI)	1,03 (0,62-1,72)	1,65 (0,99-2,74)	1,27 (0,73-2,19)	0,1626
Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (C20:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1,29 (0,80-2,06)	0,78 (0,47-1,30)	0,97 (0,59-1,58)	0,4508
Adjustiertes OR (95% KI)	1,31 (0,80-2,12)	0,81 (0,48-1,36)	1,02 (0,61-1,72)	0,5253
Arachidonsäure (C20:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1,05 (0,64-1,74)	1,27 (0,78-2,07)	1,24 (0,76-2,03)	0,2857
Adjustiertes OR (95% KI)	0,99 (0,59-1,66)	1,19 (0,71-1,97)	1,14 (0,68-1,89)	0,4923
Docosatetraensäure (C22:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	0,86 (0,53-1,41)	1,09 (0,68-1,76)	0,97 (0,60-1,57)	0,8518
Adjustiertes OR (95% KI)	0,85 (0,51-1,40)	0,99 (0,61-1,62)	0,87 (0,52-1,45)	0,7408

Fettsäure	2. Quartile <sup>‡</sup>	3. Quartile <sup>‡</sup>	4. Quartile <sup>‡</sup>	<i>p</i> for trend
<b>n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1,32 (0,82-2,13)	0,90 (0,55-1,49)	1,07 (0,65-1,74)	0,7905
Adjustiertes OR (95% KI)	1,36 (0,83-2,23)	0,92 (0,55-1,56)	1,10 (0,65-1,86)	0,8817
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
<b>α-Linolensäure(C18:3n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	0,86 (0,53-1,41)	1,06 (0,66-1,71)	0,88 (0,54-1,44)	0,8378
Adjustiertes OR (95% KI)	0,90 (0,54-1,48)	1,10 (0,68-1,79)	1,01 (0,61-1,68)	0,7350
<b>Eicosapentaensäure (C20:5n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1,03 (0,63-1,68)	1,12 (0,69-1,83)	1,12 (0,69-1,83)	0,5749
Adjustiertes OR (95% KI)	1,13 (0,68-1,88)	1,29 (0,78-2,15)	1,51 (0,90-2,55)	0,1044
<b>n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	0,87 (0,54-1,42)	0,91 (0,56-1,48)	0,99 (0,62-1,60)	0,9759
Adjustiertes OR (95% KI)	0,96 (0,57-1,63)	1,07 (0,61-1,87)	1,21 (0,68-2,12)	0,4491
<b>Docosahexaensäure (C22:6n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1,38 (0,85-2,25)	0,99 (0,60-1,63)	1,21 (0,74-1,98)	0,7905
Adjustiertes OR (95% KI)	1,42 (0,86-2,33)	1,04 (0,62-1,76)	1,50 (0,89-2,52)	0,2832
<b>Quotient n6/n3</b>				
Rohes OR (95% KI)	0,93 (0,56-1,52)	1,12 (0,69-1,82)	1,10 (0,68-1,78)	0,5503
Adjustiertes OR (95% KI)	0,79 (0,47-1,32)	0,90 (0,54-1,49)	0,84 (0,50-1,40)	0,6588

\* adjustiert für Geschlecht, Altersgruppe (20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥60 years), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher), Body Mass Index (stetig) and Gesamtenergieaufnahme (kcal/d, stetig)

† mindestens ein spezifisches IgE ≥ 0,7 kU/l

‡ Die erste Quartile wurde als Referenzkategorie gesetzt

Tabelle 7 zeigt rohe und adjustierte ORs mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen für die Assoziation zwischen der Konzentration einzelner Fettsäuren bzw. Fettsäuregruppen und allergischer Sensibilisierung. Die Konzentration an Ölsäure in den Serum-Phospholipiden war nach Adjustierung signifikant (*p* for trend = 0.0423) positiv mit allergischer Sensibilisierung assoziiert. Die ORs (95 %-K.I.) waren 1.65 (0,97-2,83) für die zweite, 2,03 (1,20-3,43) für die dritte und 1,70 (0,98-2,92) für die vierte Quartile.

Die Konzentration der anderen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden, die Fettsäuregruppen und der Quotient n6/n3 waren weder mit Heuschnupfen, noch mit allergischer Sensibilisierung assoziiert.

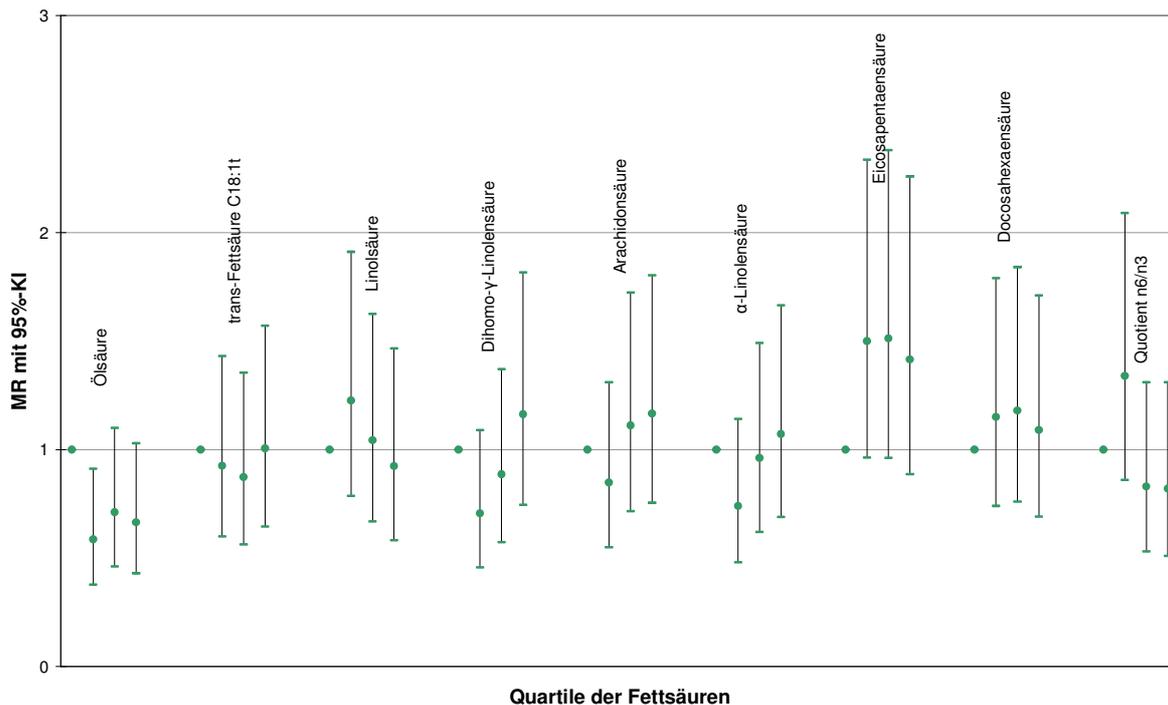


Abb. 6: Ergebnis der linearen Regression mit logarithmierten Werten von Gesamt-IgE bei 312 Frauen. Darstellung als Means Ratios (MR) der Fettsäure-Quartile mit 95%-Konfidenzintervall (95% KI)

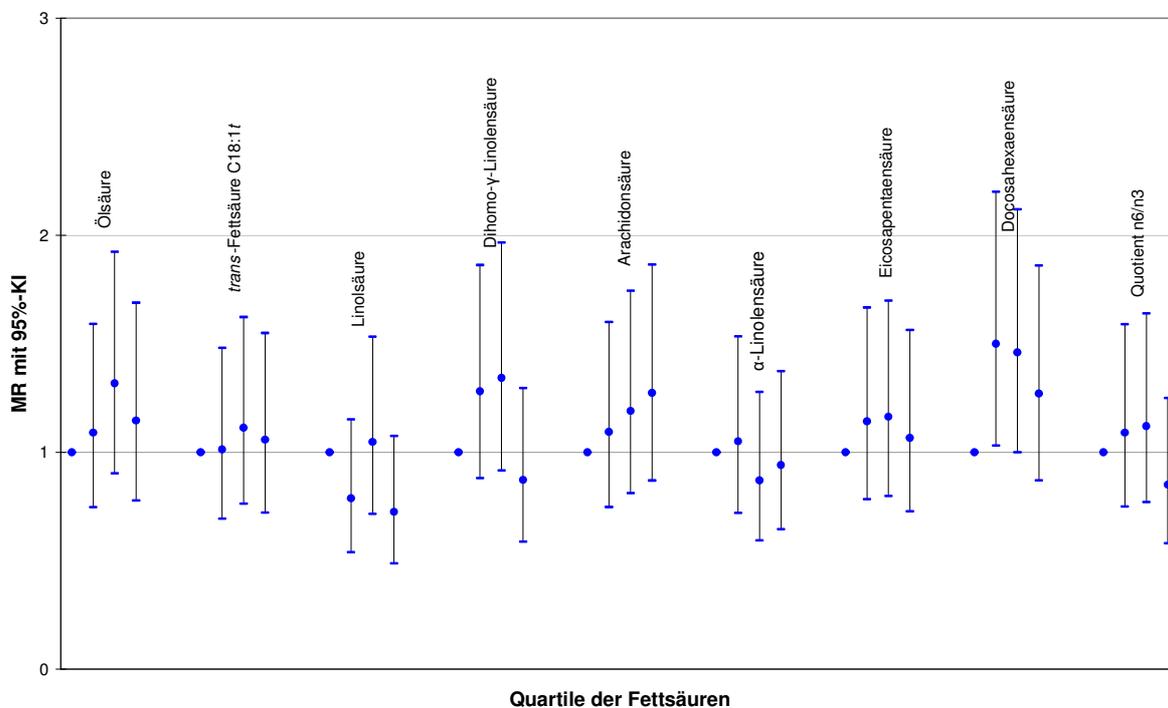


Abb. 7: Ergebnis der linearen Regression mit logarithmierten Werten von Gesamt-IgE bei 427 Männern. Darstellung als Means Ratios (MR) der Fettsäure-Quartile mit 95%-Konfidenzintervall (95% KI)

In Abbildung 6 sind means ratios mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen für die Assoziation zwischen ausgewählten Fettsäuren (Ölsäure, trans-Fettsäure C18:1t, Linol-, Dihomo- $\gamma$ -Linolen, Arachidon-,  $\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen- und Docosahexaensäure) sowie dem Quotienten n6/n3 und der Konzentration an Gesamt-IgE im Serum bei den Frauen dargestellt, Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Assoziationen bei den Männern. Für keine der analysierten Expositionen ist eine signifikante Assoziation erkennbar. Bei den Männern ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Konzentration an Arachidonsäure in den Serum-Phospholipiden erkennbar, nicht jedoch bei den Frauen. Die vorliegenden Ergebnisse ergeben ein heterogenes Bild, das auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den ausgewählten Fettsäuren und Gesamt-IgE schließen lässt.

## **4.2 Lungenfunktionswerte und bronchiale Hyperreaktivität**

### **4.2.1 Beschreibung der Studiengruppe**

#### *Charakteristik der Studiengruppe*

Da aufgrund von Ausschlusskriterien nicht alle Studienteilnehmer an der bronchialen Provokation teilnahmen, ist die Studiengruppe zur Berechnung der Assoziation zwischen den Lungenfunktionsbefunden und den Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden um 146 Personen kleiner als die der ursprünglichen Studiengruppe. Sie umfasst 593 Personen, 236 Frauen (39,8 %) und 357 Männer (60,2 %).

Die Basiswerte für FEV<sub>1</sub> und FVC waren bei den Frauen erwartungsgemäß signifikant niedriger als bei den Männern, während der Sollwert für FVC bei den Frauen signifikant höher lag. Beim Sollwert für FVC und beim Quotienten FEV<sub>1</sub>/FVC waren dagegen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern erkennbar. Die Frauen reagierten signifikant häufiger bronchial hyperreaktiv als die Männer. Auf die bronchiale Provokation reagierten 52,1 % der Frauen und 34,2 % der Männer mit einem Abfall der FEV<sub>1</sub> um 10 %, 25,8 % der Frauen bzw. 16,0 % der Männer mit einem Abfall der FEV<sub>1</sub> um 20 %. Der Dose-response slope war bei den Frauen dementsprechend signifikant höher als bei den Männern. Die Prävalenz von Asthma betrug bei den Frauen 2,5 %, bei den Männern 2,2 %.

Bei den Confoundern ergeben sich durch den Wegfall der 146 Teilnehmer keine grundsätzlichen Änderungen im Vergleich zur ursprünglichen Studiengruppe (vgl.

Tabelle 3). Der Bildungsstatus unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern. 46,8 % der Frauen und 46,9 % der Männer hatten mehr als zehn Schulklassen absolviert, 38,7 % der Frauen und 32,0 % der Männer verfügten über einen mittleren Bildungsabschluss und 14,5 % der Frauen und 21,1 % der Männer hatten weniger als zehn Schulklassen absolviert.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren wie schon bei der ursprünglichen Studiengruppe beim Rauchverhalten, beim Alter und beim Body Mass Index zu beobachten. Männer waren häufiger Raucher (35,6 %) bzw. Exraucher (32,5 %), bei den Frauen überwogen mit 47,9 % die Nichtraucher. Der Mittelwert für das Alter lag in dieser Studiengruppe mit 40,4 Jahren gut ein Jahr niedriger als in der ursprünglichen Studiengruppe, die Frauen waren mit durchschnittlich 37,8 Jahren signifikant jünger als die Männer (41,9 Jahre).

Der Body Mass Index war bei den Männern mit 25,8 höher als bei den Frauen (24,2), der Mittelwert in der Studiengruppe betrug 25,2 (Tabelle 8).

Tab. 8: Beschreibung der Studiengruppe zur Berechnung der Assoziation zwischen Lungenfunktionsbefunden und Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden

	Gesamt		Frauen		Männer		p-Wert <sup>†</sup>
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
<b>BHR (PD 20) #</b>							
nein	475/593	80,1	175/236	74,2	300/357	84,0	
ja	118/593	19,9	61/236	25,8	57/357	16,0	<b>0,0044<sup>‡</sup></b>
<b>BHR (PD 10) ##</b>							
nein	348/593	58,7	113/236	47,9	235/357	65,8	
ja	245/593	41,3	123/236	52,1	122/357	34,2	<b>&lt;0,0001<sup>‡</sup></b>
<b>Asthma*</b>							
nein	579/593	97,6	230/236	97,5	349/357	97,8	
ja	14/593	2,4	6/236	2,5	8/357	2,2	0,7902 <sup>‡</sup>
<b>Bildungsstatus §§</b>							
hoch	277/591	46,9	110/235	46,8	167/356	46,9	
mittel	205/591	34,7	91/235	38,7	114/356	32,0	
niedrig	109/591	18,4	34/235	14,5	75/356	21,1	0,0732 <sup>‡</sup>
<b>Rauchverhalten</b>							
Nichtraucher	227/593	38,3	113/236	47,9	114/357	31,9	
Exraucher	165/593	27,8	49/236	20,8	116/357	32,5	
Raucher	201/593	33,9	74/236	31,4	127/357	35,6	<b>0,0002<sup>‡</sup></b>
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
<b>Dose-response slope</b>	0,123	0,360	0,162	0,437	0,097	0,295	<b>&lt;0,0001<sup>§</sup></b>
<b>Transformierter dose-response slope</b>	6,78	2,32	6,14	2,40	7,20	2,17	<b>&lt;0,0001<sup>§</sup></b>
<b>Basis-FEV<sub>1</sub> (l/sek)</b>	3,73	0,87	3,14	0,49	4,12	0,85	<b>&lt;0,0001<sup>§</sup></b>
<b>Basis-FVC (l)</b>	4,56	1,00	3,81	0,56	5,06	0,90	<b>&lt;0,0001<sup>§</sup></b>
<b>FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts)</b>	107,0	15,4	107,5	14,5	106,7	16,0	0,6239 <sup>§</sup>
<b>FVC (% des Sollwerts)</b>	109,8	14,7	112,9	15,9	107,8	13,4	<b>&lt;0,0001<sup>§</sup></b>
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	0,82	0,07	0,82	0,07	0,81	0,08	0,1870 <sup>§</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>	40,4	11,8	37,8	10,9	41,9	12,1	<b>&lt;0,0001<sup>§</sup></b>
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,2	3,9	24,2	4,1	25,8	3,7	<b>&lt;0,0001<sup>§</sup></b>

# definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um mindestens 20% vom Basiswert nach Methacholinprovokation

- ## definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um mindestens 10% vom Basiswert nach Methacholinprovokation
- \* Erhoben durch die Frage: "Haben Sie jemals Asthma gehabt?"
- † Test auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern
- ‡ Chi-Quadrat-Test
- § Wilcoxon Zwei-Stichproben Test
- §§ niedrig = < 10 Schulklassen, mittel = 10 Schulklassen, hoch = > 10 Schulklassen

### *Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden*

Bei der Fettsäurezusammensetzung in den Serum-Phospholipiden ergeben sich bei den Teilnehmern der Methacholinprovokation praktisch keine Änderungen gegenüber der ursprünglichen Studiengruppe. Bei den Fettsäuregruppen machen gesättigte Fettsäuren mit 43,9 % den größten Anteil aus, gefolgt von mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren mit 34,5 %, einfach ungesättigten mit 14,3 % und mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren mit 6,2 %. Bei den Einzelfettsäuren hatte Palmitinsäure mit 26,9 % den größten Anteil an den Gesamtfettsäuren, dann folgten Linolsäure mit 20,3 %, Arachidonsäure mit 9,6 % und Ölsäure mit 9,5 %. Die Konzentration aller Einzelfettsäuren in den Serum-Phospholipiden unterschied sich mit Ausnahme der Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure signifikant zwischen den Geschlechtern. Bei der Summe der einfach ungesättigten und der mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern, nicht jedoch bei der Summe der gesättigten, der mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren oder dem Quotienten n6/n3 (Tabelle 9).

Tab. 9: Zusammensetzung der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden von 593 Erwachsenen, bei denen die Assoziation zwischen Lungenfunktionsbefunden und der Fettsäurekonzentrationen in den Serum-Phospholipiden berechnet wurde

	Gesamt (n=593)	Frauen (n=236)	Männer (n=357)	p-Wert <sup>†</sup>
<b>Fettsäuren</b>				
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)	26,88 ± 1,76	27,41 ± 1,67	26,53 ± 1,73	<0,0001
Stearinsäure (C18:0)	13,38 ± 1,37	12,88 ± 1,43	13,71 ± 1,23	<0,0001
Summe gesättigte Fettsäuren <sup>‡</sup>	43,85 ± 1,71	43,73 ± 1,03	43,93 ± 2,03	0,4794
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)	0,52 ± 0,22	0,48 ± 0,17	0,55 ± 0,24	0,0050
Ölsäure (C18:1n-9)	9,50 ± 1,29	9,30 ± 1,03	9,64 ± 1,42	0,0246
<i>trans</i> -C18:1	0,36 ± 0,15	0,37 ± 0,15	0,35 ± 0,16	0,0472
Summe einfach ungesättigte Fettsäuren <sup>§</sup>	14,32 ± 1,52	14,01 ± 1,14	14,53 ± 1,69	0,0001
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)	20,29 ± 2,68	20,79 ± 2,55	19,96 ± 2,72	0,0004
γ-Linolensäure(C18:3n-6)	0,10 ± 0,04	0,09 ± 0,03	0,11 ± 0,04	<0,0001
Dihomo-γ-linolensäure (C20:3n-6)	2,83 ± 0,57	2,86 ± 0,58	2,81 ± 0,56	0,3002
Arachidonsäure (C20:4n-6)	9,63 ± 1,50	9,45 ± 1,40	9,75 ± 1,55	0,0150
Docosatetraensäure (C22:4n-6)	0,34 ± 0,07	0,32 ± 0,06	0,35 ± 0,07	<0,0001
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)	0,24 ± 0,13	0,26 ± 0,12	0,22 ± 0,13	<0,0001
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren <sup>¶</sup>	34,50 ± 2,38	34,85 ± 1,96	34,26 ± 2,60	0,0137
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
α-Linolensäure(C18:3n-3)	0,18 ± 0,06	0,19 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,0106
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)	1,10 ± 0,61	1,03 ± 0,61	1,14 ± 0,60	<0,0001
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)	0,95 ± 0,22	0,81 ± 0,20	1,05 ± 0,17	<0,0001
Docosahexaensäure (C22:6n-3)	3,83 ± 0,95	4,00 ± 0,91	3,72 ± 0,96	<0,0001
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren <sup>**</sup>	6,20 ± 1,47	6,17 ± 1,44	6,22 ± 1,48	0,5947
<b>Quotient n6/n3<sup>††</sup></b>	5,88 ± 1,44	5,98 ± 1,49	5,81 ± 1,40	0,2660

\* % Fettsäuremethylester (wt/wt),  $\bar{x} \pm SD$

† Wilcoxon Zwei-Stichproben Test

‡ Summe gesättigte Fettsäuren  
= (C14:0 + C16:0 + C18:0 + C20:0 + C22:0 + C24:0)/Gesamtfettsäuren

§ Summe einfach ungesättigte Fettsäuren  
= (C16:1n-7 + C18:1n-7 + C18:1n-9 + C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9)/ Gesamtfettsäuren

¶ Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

\*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
 = (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

†† Quotient n6/n3  
 = Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

#### **4.2.2 Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Lungenfunktionswerten und bronchialer Hyperreaktivität**

Rohe und adjustierte Regressionskoeffizienten ( $\beta$ ) und Standardfehler (SE) für die Assoziation zwischen den Sollwerten für FEV<sub>1</sub> und FVC, dem Quotienten FEV<sub>1</sub>/FVC sowie den transformierten Dose-response slopes und den Fettsäuren sind in Tabelle 10 für die Frauen, in Tabelle 11 für die Männer dargestellt. Die einzige Fettsäure, die nach Adjustierung bei den Frauen einen signifikanten Einfluss auf eine Zielvariable für die Lungenfunktion hatte, war Palmitoleinsäure, die positiv mit dem TDRS assoziiert war ( $p = 0,0133$ ). Bei den Männern war Palmitoleinsäure signifikant negativ mit der FEV<sub>1</sub> (% Sollwert,  $p = 0,0037$ ) und der FVC (% Sollwert,  $p = 0,0029$ ) assoziiert. Die negative Assoziation zwischen dem TDRS und Palmitoleinsäure war bei den Männern nach Adjustierung nicht mehr signifikant. Dihomo- $\gamma$ -linolensäure war bei den Männern signifikant negativ mit der FEV<sub>1</sub> (% Sollwert,  $p = 0,0003$ ) und der FVC (% Sollwert,  $p = 0,0045$ ) sowie dem TDRS ( $p = 0,0488$ ) assoziiert. Eine positive Assoziation war bei den Männern zwischen DHA und den Sollwerten für FEV<sub>1</sub> (% Sollwert,  $p = 0,0085$ ) und FVC (% Sollwert,  $p = 0,0267$ ) sowie zwischen der Summe der n-3 Fettsäuren und der FEV<sub>1</sub> (% Sollwert,  $p = 0,0328$ ) und der FVC (% Sollwert,  $p = 0,0323$ ) zu beobachten.

Tab.10: Rohe und adjustierte\* Regressionskoeffizienten ( $\beta$ ) and Standardfehler (SE) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und Lungenfunktionsbefunden bei 236 Frauen

Fettsäure	FEV <sub>1</sub> (% Sollwert)		FVC (%Sollwert)		FEV <sub>1</sub> /FVC		Transformierter DRS	
	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert
<b>gesättigte</b>								
Palmitinsäure (C16:0)								
Roh	0,010±0,512	0,9850	-0,666±0,597	0,2653	0,005±0,002	<b>0,0445</b>	0,154±0,094	0,1019
Adjustiert	0,479±0,515	0,3536	0,143±0,584	0,8065	0,002±0,002	0,4770	0,149±0,096	0,1226
Stearinsäure (C18:0)								
Roh	0,448±0,594	0,4519	1,148±0,691	0,0982	-0,006±0,003	<b>0,0310</b>	-0,250±0,109	<b>0,0227</b>
Adjustiert	-0,136±0,614	0,8255	0,095±0,695	0,8909	-0,002±0,003	0,6040	-0,207±0,114	0,0709
<b>Einfach ungesättigte</b>								
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)								
Roh	-0,646±5,249	0,9021	-6,190±6,123	0,3131	0,038±0,026	0,1449	2,161±0,958	<b>0,0250</b>
Adjustiert	0,860±5,213	0,8691	-3,984±5,892	0,4996	0,034±0,025	0,1726	2,399±0,961	<b>0,0133</b>
Ölsäure (C18:1n-9)								
Roh	-0,704±0,830	0,3974	-1,875±0,964	0,0530	0,008±0,004	<b>0,0429</b>	-0,006±0,154	0,9699
Adjustiert	-0,004±0,828	0,9960	-1,017±0,934	0,2772	0,006±0,004	0,1085	0,043±0,155	0,7817
<i>trans</i> -C18:1								
Roh	-1,052±5,831	0,8570	1,876±6,817	0,7834	0,013±0,029	0,6434	-0,263±1,079	0,8075
Adjustiert	0,972±5,764	0,8663	4,476±6,514	0,4927	0,003±0,027	0,9066	-0,484±1,077	0,6534

Fettsäure	FEV <sub>1</sub> (% Sollwert)		FVC (% Sollwert)		FEV <sub>1</sub> /FVC		Transformierter DRS	
	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>								
Linolsäure (C18:2n-6)								
Roh	-0,209±0,337	0,5356	-0,285±0,394	0,4708	0,001±0,002	0,4095	-0,018±0,0624	0,7773
Adjustiert	0,112±0,349	0,7490	0,207±0,394	0,6007	-0,001±0,002	0,7350	-0,035±0,0652	0,5951
γ-Linolensäure(C18:3n-6)								
Roh	4,935±25,463	0,8465	11,841±29,762	0,6911	-0,128±0,125	0,3067	-0,128±4,710	0,9784
Adjustiert	-32,056±26,593	0,2293	-44,852±30,030	0,1367	0,080±0,126	0,5282	0,168±4,995	0,9732
Dihomo-γ-linolensäure (C20:3n-6)								
Roh	-1,650±1,475	0,2645	-1,788±1,725	0,3009	0,0002±0,007	0,9752	0,213±0,2724	0,4343
Adjustiert	-1,948±1,500	0,1955	-1,383±1,701	0,4169	-0,005±0,007	0,4888	0,062±0,282	0,8250
Arachidonsäure (C20:4n-6)								
Roh	-0,098±0,613	0,8733	-0,834±0,715	0,2441	0,003±0,003	0,2660	0,045±0,114	0,6906
Adjustiert	-0,122±0,601	0,8394	-0,720±0,678	0,2897	0,002±0,003	0,4579	-0,003±0,113	0,9813
Docosatetraensäure (C22:4n-6)								
Roh	-15,208±14,880	0,3078	-32,765±17,302	0,0595	0,106±0,073	0,1464	-2,671±2,723	0,3278
Adjustiert	-5,276±14,659	0,7193	-17,373±16,547	0,2949	0,053±0,069	0,4506	-3,588±2,730	0,1901
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)								
Roh	-4,484±9,062	0,6212	-8,435±10,586	0,4264	0,018±0,045	0,6800	0,716±1,670	0,6686
Adjustiert	-4,199±8,814	0,6343	-6,260±9,967	0,5306	0,005±0,042	0,9127	0,143±1,648	0,9310
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren ¶								
Roh	-0,601±0,438	0,1718	-1,097±0,509	<b>0,0324</b>	0,004±0,002	0,0809	0,015±0,082	0,8507
Adjustiert	-0,170±0,459	0,7115	-0,303±0,519	0,5607	-0,0002±0,002	0,9134	-0,057±0,086	0,5115

Fettsäure	FEV <sub>1</sub> (% Sollwert)		FVC (%Sollwert)		FEV <sub>1</sub> /FVC		Transformierter DRS	
	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>								
<i>α</i> -Linolensäure(C18:3n-3)								
Roh	-4,191±14,269	0,7692	-2,794±16,685	0,8672	-0,035±0,070	0,6203	-0,287±2,662	0,9144
Adjustiert	-4,488±13,865	0,7465	-4,689±15,684	0,7652	-0,020±0,066	0,7625	0,164±2,609	0,9500
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)								
Roh	1,700±1,413	0,2301	5,021±1,624	<b>0,0022</b>	-0,021±0,007	<b>0,0020</b>	-0,122±0,259	0,6365
Adjustiert	-0,346±1,465	0,8137	2,324±1,650	0,1603	-0,012±0,007	0,0751	-0,033±0,274	0,9041
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)								
Roh	6,435±4,241	0,1306	13,139±4,907	<b>0,0080</b>	-0,052±0,021	<b>0,0129</b>	-1,553±0,784	<b>0,0488</b>
Adjustiert	1,168±4,484	0,7947	3,799±5,067	0,4541	-0,007±0,021	0,7272	-1,366±0,834	0,1029
Docosahexaensäure (C22:6n-3)								
Roh	2,163±0,929	<b>0,0208</b>	3,057±1,080	<b>0,0051</b>	-0,005±0,005	0,2650	0,063±0,174	0,7165
Adjustiert	1,525±0,921	0,0992	1,998±1,040	0,0558	-0,001±0,004	0,8923	0,114±0,173	0,5095
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren**								
Roh	1,267±0,586	<b>0,0316</b>	2,323±0,675	<b>0,0007</b>	-0,007±0,003	<b>0,0192</b>	-0,025±0,109	0,8169
Adjustiert	0,593±0,600	0,3242	1,283±0,675	0,0587	-0,002±0,003	0,3868	0,019±0,112	0,8629
<b>Quotient n6/n3</b> ††								
Roh	-1,268±0,566	<b>0,0262</b>	-2,006±0,656	<b>0,0025</b>	0,005±0,003	0,0597	0,014±0,106	0,8924
Adjustiert	-0,577±0,589	0,3286	-0,882±0,666	0,1865	0,0003±0,003	0,9088	-0,043±0,110	0,6962

\* adjustiert für Alter (stetig), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher) und Body Mass Index (stetig)

† Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

- \*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren
- †† Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Tab. 11: Rohe und adjustierte\* Regressionskoeffizienten ( $\beta$ ) and Standardfehler (SE) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und Lungenfunktionsbefunden bei 346 Männern

Fettsäure	FEV <sub>1</sub> (% Sollwert)		FVC (% Sollwert)		FEV <sub>1</sub> /FVC		Transformierter DRS	
	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert
<b>Fettsäure gesättigte</b>								
Palmitinsäure (C16:0)								
Roh	-0,372±0,440	0,3992	-0,238±0,395	0,5472	-0,003±0,002	0,2390	-0,053±0,067	0,4297
Adjustiert	-0,263±0,450	0,5594	-0,274±0,401	0,4949	-0,0004±0,002	0,8666	0,017±0,067	0,7991
Stearinsäure (C18:0)								
Roh	-0,297±0,621	0,6323	-0,695±0,555	0,2114	0,002±0,003	0,4755	-0,094±0,094	0,3209
Adjustiert	-0,561±0,656	0,3932	-0,766±0,584	0,1903	0,002±0,003	0,6029	-0,108±0,098	0,2678
<b>Einfach ungesättigte</b>								
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)								
Roh	-10,425±3,179	<b>0,0011</b>	-8,909±2,854	<b>0,0020</b>	-0,027±0,016	0,0777	-1,286±0,486	<b>0,0085</b>
Adjustiert	-9,637±3,294	<b>0,0037</b>	-8,802±2,934	<b>0,0029</b>	-0,012±0,016	0,4559	-0,703±0,496	0,1573
Ölsäure (C18:1n-9)								
Roh	-1,050±0,556	0,0597	-0,935±0,498	0,0614	-0,001±0,003	0,5890	-0,216±0,084	<b>0,0107</b>
Adjustiert	-0,787±0,580	0,1752	-0,933±0,515	0,0711	0,0008±0,003	0,7749	-0,147±0,086	0,0890
<i>trans</i> -C18:1								
Roh	1,545±4,861	0,7508	-1,826±4,356	0,6753	0,038±0,023	0,1089	0,584±0,722	0,4190
Adjustiert	1,221±4,929	0,8045	-2,052±4,392	0,6407	0,024±0,023	0,3040	-0,0003±0,735	0,9997

Fettsäure	FEV <sub>1</sub> (% Sollwert)		FVC (% Sollwert)		FEV <sub>1</sub> /FVC		Transformierter DRS	
	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -Wert
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>								
Linolsäure (C18:2n-6)								
Roh	0,197±0,288	0,4950	0,317±0,258	0,2202	0,0008±0,001	0,5470	0,087±0,043	<b>0,0449</b>
Adjustiert	0,089±0,303	0,7693	0,246±0,270	0,3638	-0,0004±0,001	0,7708	0,030±0,046	0,5087
$\gamma$ -Linolensäure(C18:3n-6)								
Roh	-30,886±17,906	0,0854	-26,426±16,057	0,1007	-0,119±0,086	0,1713	-4,368±2,720	0,1092
Adjustiert	-29,964±18,503	0,1063	-23,962±16,504	0,1475	-0,051±0,087	0,5601	-1,912±2,769	0,4905
Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (C20:3n-6)								
Roh	-4,503±1,334	<b>0,0008</b>	-3,322±1,202	<b>0,0060</b>	-0,012±0,007	0,0629	-0,524±0,204	<b>0,0108</b>
Adjustiert	-5,119±1,416	<b>0,0003</b>	-3,632±1,271	<b>0,0045</b>	-0,013±0,007	0,0596	-0,425±0,215	<b>0,0488</b>
Arachidonsäure (C20:4n-6)								
Roh	0,566±0,493	0,2516	0,371±0,442	0,4026	0,002±0,002	0,4312	0,089±0,076	0,2407
Adjustiert	0,576±0,501	0,2516	0,532±0,447	0,2348	-0,0001±0,002	0,9620	0,065±0,075	0,3876
Docosatetraensäure (C22:4n-6)								
Roh	-20,003±10,690	0,0622	-5,012±9,628	0,6030	-0,083±0,052	0,1101	-3,816±1,622	<b>0,0192</b>
Adjustiert	-16,945±10,759	0,1162	-3,503±9,622	0,7161	-0,092±0,050	0,0704	-3,530±1,600	<b>0,0280</b>
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)								
Roh	-4,501±5,848	0,4420	-4,484±5,241	0,3929	-0,005±0,028	0,8583	-0,927±0,889	0,2977
Adjustiert	-4,378±5,871	0,4564	-5,382±5,229	0,3041	0,004±0,028	0,8798	-0,516±0,876	0,5564
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren <sup>¶</sup>								
Roh	0,192±0,302	0,5251	0,313±0,270	0,2477	0,001±0,001	0,5126	0,002±0,001	<b>0,0292</b>
Adjustiert	0,060±0,316	0,8497	0,287±0,281	0,3074	-0,001±0,001	0,4456	0,033±0,047	0,4895

Fettsäure	FEV <sub>1</sub> (% Sollwert)		FVC (% Sollwert)		FEV <sub>1</sub> /FVC		Transformierter DRS	
	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert	β ± SE	p-Wert
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>								
α-Linolensäure(C18:3n-3)								
Roh	-8,546±13,033	0,5124	-11,985±11,672	0,3052	0,0008±0,063	0,9902	-0,398±2,003	0,8428
Adjustiert	-6,406±13,021	0,6231	-11,203±11,593	0,3346	0,017±0,061	0,7770	0,036±1,964	0,9855
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)								
Roh	0,669±1,261	0,5961	0,913±1,130	0,4196	-0,007±0,006	0,2401	-0,041±0,192	0,8299
Adjustiert	1,036±1,275	0,4167	1,389±1,135	0,2216	-0,005±0,006	0,4450	0,095±0,191	0,6198
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)								
Roh	4,747±4,417	0,2833	7,498±3,946	<b>0,0582</b>	-0,026±0,021	0,2222	0,396±0,671	0,5552
Adjustiert	4,831±4,447	0,2781	7,854±3,948	<b>0,0474</b>	-0,021±0,021	0,3072	0,355±0,665	0,5944
Docosahexaensäure (C22:6n-3)								
Roh	2,226±0,784	<b>0,0048</b>	1,586±0,706	<b>0,0253</b>	0,002±0,004	0,5946	0,153±0,120	0,2038
Adjustiert	2,091±0,790	<b>0,0085</b>	1,571±0,706	<b>0,0267</b>	0,003±0,004	0,4383	0,163±0,119	0,1711
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren**								
Roh	1,092±0,510	<b>0,0329</b>	0,906±0,458	<b>0,0486</b>	-0,0008±0,002	0,7532	0,061±0,078	0,4351
Adjustiert	1,098±0,513	<b>0,0328</b>	0,982±0,457	<b>0,0323</b>	0,0001±0,002	0,9586	0,089±0,077	0,2517
<b>Quotient n6/n3</b>								
Roh	-0,761±0,553	0,1698	-0,434±0,497	0,3834	0,0003±0,003	0,8875	-0,028±0,084	0,7380
Adjustiert	-0,824±0,559	0,1417	-0,504±0,499	0,3135	-0,001±0,003	0,6006	-0,093±0,084	0,2711

\* adjustiert für Alter (stetig), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher) und Body Mass Index (stetig)

¶ Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

\*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

†† Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Tab. 12: Rohe und adjustierte\* Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und milder bronchialer Hyperreaktivität† bei den Frauen (n=236)

Fettsäure	1. Tertile	2. Tertile ‡	3. Tertile ‡	p for trend
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	0.68 (0.36-1.28)	0.65 (0.34-1.21)	0.1743
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.71 (0.35-1.42)	0.64 (0.31-1.31)	0.2278
Stearinsäure (C18:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.05 (0.56-1.97)	1.42 (0.76-2.67)	0.2684
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.02 (0.51-2.02)	1.45 (0.71-2.93)	0.3062
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.00 (0.53-1.89)	<b>0.52 (0.27-0.97)</b>	<b>0.0387</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.95 (0.47-1.90)	<b>0.39 (0.19-0.79)</b>	<b>0.0080</b>
Ölsäure (C18:1n-9)				
Rohes OR (95% KI)	1	0.77 (0.41-1.45)	0.97 (0.52-1.82)	0.9283
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.76 (0.39-1.50)	0.90 (0.46-1.78)	0.7807
<i>trans</i> -C18:1				
Rohes OR (95% KI)	1	1.77 (0.94-3.33)	1.58 (0.84-2.96)	0.1546
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.86 (0.95-3.67)	1.68 (0.85-3.33)	0.1309
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.02 (0.55-1.92)	0.93 (0.50-1.73)	0.8080
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.11 (0.56-2.19)	1.20 (0.59-2.45)	0.8241
γ-Linolensäure(C18:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.00 (0.53-1.87)	1.19 (0.64-2.23)	0.5833
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.92 (0.46-1.84)	1.02 (0.51-2.05)	0.8822
Dihomo-γ-linolensäure (C20:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	0.72 (0.38-1.34)	0.72 (0.38-1.34)	0.2980
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.77 (0.39-1.51)	0.74 (0.37-1.48)	0.4144
Arachidonsäure (C20:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	<b>0.50 (0.26-0.94)</b>	0.69 (0.37-1.30)	0.2597
Adjustiertes OR (95% KI)	1	<b>0.48 (0.24-0.96)</b>	0.67 (0.34-1.34)	0.2424
Docosatetraensäure (C22:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.54 (0.82-2.90)	1.54 (0.82-2.90)	0.1764
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.59 (0.81-3.13)	1.53 (0.77-3.01)	0.2204

<b>Fettsäure</b>	<b>1. Tertile</b>	<b>2. Tertile ‡</b>	<b>3. Tertile ‡</b>	<b>p for trend</b>
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.19 (0.63-2.23)	0.74 (0.39-1.38)	0.3333
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.21 (0.62-2.36)	0.67 (0.34-1.31)	0.2413
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren ¶				
Rohes OR (95% KI)	1	0.88 (0.47-1.65)	0.93 (0.49-1.73)	0.8080
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.95 (0.48-1.88)	1.34 (0.64-2.77)	0.4443
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
$\alpha$ -Linolensäure(C18:3n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.08 (0.58-2.02)	1.29 (0.69-2.42)	0.4272
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.03 (0.52-2.01)	1.20 (0.61-2.36)	0.5908
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.29 (0.69-2.43)	1.00 (0.54-1.87)	0.9946
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.20 (0.60-2.38)	0.75 (0.35-1.56)	0.4615
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	1.11 (0.59-2.08)	1.25 (0.67-2.35)	0.4787
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1.11 (0.55-2.24)	1.02 (0.49-2.12)	0.9758
Docosahexaensäure (C22:6n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	0.63 (0.33-1.18)	0.87 (0.46-1.64)	0.6823
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.60 (0.30-1.20)	0.98 (0.49-1.96)	0.9589
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren **				
Rohes OR (95% KI)	1	0.73 (0.39-1.38)	1.02 (0.54-1.91)	0.9444
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.76 (0.38-1.50)	0.96 (0.47-1.96)	0.9101
<b>Quotient n6/n3 ††</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0.57 (0.30-1.07)	0.77 (0.41-1.44)	0.4223
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0.57 (0.29-1.16)	0.85 (0.42-1.74)	0.7094

\* adjustiert für Alter (stetig), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher) und Body Mass Index (stetig)

† definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um 10% vom Basiswert nach Methacholinprovokation

‡ Die erste Tertile wurde als Referenzkategorie gesetzt

¶ Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

\*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

†† Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Tab. 13: Rohe und adjustierte\* Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und milder bronchialer Hyperreaktivität† bei den Männern(n=357)

Fettsäure	1. Tertile	2. Tertile ‡	3. Tertile ‡	p for trend
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,70 (0,41-1,22)	1,20 (0,71-2,03)	0,4946
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,61 (0,33-1,14)	0,79 (0,43-1,47)	0,4637
Stearinsäure (C18:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	<b>0,51 (0,29-0,90)</b>	1,14 (0,68-1,91)	0,6179
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,56 (0,30-1,06)	1,28 (0,69-2,38)	0,4374
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,01 (0,58-1,76)	1,65 (0,97-2,81)	0,0633
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,78 (0,42-1,47)	0,97 (0,52-1,84)	0,9681
Ölsäure (C18:1n-9)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,26 (0,72-2,19)	1,84 (1,07-3,16)	<b>0,0264</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,38 (0,73-2,58)	1,32 (0,70-2,48)	0,4059
<i>trans</i> -C18:1				
Rohes OR (95% KI)	1	1,11 (0,65-1,90)	1,18 (0,69-2,01)	0,5553
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,03 (0,55-1,93)	1,39 (0,76-2,56)	0,2851
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,21 (0,71-2,06)	0,85 (0,49-1,46)	0,5522
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,59 (0,86-2,94)	1,37 (0,71-2,62)	0,3321
γ-Linolensäure(C18:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,73 (0,99-3,00)	<b>1,79 (1,03-3,10)</b>	<b>0,0411</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,53 (0,82-2,85)	1,13 (0,59-2,17)	0,7286
Dihomo-γ-linolensäure (C20:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,29 (0,74-2,24)	<b>1,80 (1,05-3,10)</b>	<b>0,0327</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,13 (0,60-2,12)	1,36 (0,72-2,58)	0,3403
Arachidonsäure (C20:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,56 (0,92-2,65)	0,75 (0,43-1,30)	0,3171
Adjustiertes OR (95% KI)	1	2,00 (1,08-3,71)	0,98 (0,51-1,88)	0,9232
Docosatetraensäure (C22:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,07 (0,62-1,85)	1,52 (0,89-2,60)	0,1227
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,07 (0,57-1,99)	1,33 (0,72-2,45)	0,3674

<b>Fettsäure</b>	<b>1. Tertile</b>	<b>2. Tertile ‡</b>	<b>3. Tertile ‡</b>	<b>p for trend</b>
<b>n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	1,24 (0,71-2,14)	1,67 (0,97-2,87)	0,0622
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,18 (0,64-2,19)	1,34 (0,71-2,53)	0,3612
<b>Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren ¶</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,63 (0,37-1,08)	0,68 (0,40-1,15)	0,1450
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,84 (0,45-1,54)	1,02 (0,54-1,91)	0,9545
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
<b>α-Linolensäure(C18:3n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,94 (0,54-1,63)	1,53 (0,90-2,61)	0,1111
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,90 (0,48-1,68)	1,20 (0,65-2,20)	0,5487
<b>Eicosapentaensäure (C20:5n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,87 (0,51-1,49)	0,88 (0,52-1,51)	0,6486
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,81 (0,45-1,48)	0,67 (0,37-1,24)	0,2062
<b>n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	1,01 (0,60-1,71)	0,73 (0,42-1,25)	0,2538
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,11 (0,61-2,04)	0,74 (0,39-1,39)	0,3517
<b>Docosahexaensäure (C22:6n-3)</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,80 (0,47-1,37)	0,96 (0,57-1,64)	0,8913
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,65 (0,35-1,19)	0,92 (0,50-1,68)	0,7498
<b>Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren **</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,78 (0,45-1,33)	0,95 (0,56-1,62)	0,8542
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,77 (0,42-1,41)	0,79 (0,43-1,46)	0,4511
<b>Quotient n6/n3 ††</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,68 (0,39-1,17)	1,11 (0,66-1,88)	0,6818
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,82 (0,44-1,53)	1,39 (0,76-2,54)	0,2692

\* adjustiert für Alter (stetig), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher) und Body Mass Index (stetig)

† definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um 10% vom Basiswert nach Methacholinprovokation

‡ Die erste Tertile wurde als Referenzkategorie gesetzt

¶ Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

\*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

†† Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Tab. 14: Rohe und adjustierte\* Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und bronchialer Hyperreaktivität† bei Frauen (n=236)

<b>Fettsäure</b>	<b>1. Tertile</b>	<b>2. Tertile ‡</b>	<b>3. Tertile ‡</b>	<b>p for trend</b>
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,53 (0,26-1,06)	<b>0,42 (0,20-0,87)</b>	<b>0,0167</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,53 (0,25-1,11)	<b>0,37 (0,17-0,84)</b>	<b>0,0158</b>
Stearinsäure (C18:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,73 (0,33-1,59)	1,90 (0,94-3,80)	0,0584
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,69 (0,30-1,57)	1,83 (0,85-3,92)	0,1062
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,78 (0,39-1,56)	0,61 (0,30-1,25)	0,1733
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,74 (0,35-1,58)	0,51 (0,24-1,11)	0,0906
Ölsäure (C18:1n-9)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,72 (0,34-1,53)	1,30 (0,65-2,60)	0,4416
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,67 (0,30-1,47)	1,15 (0,55-2,40)	0,6628
<i>trans</i> -C18:1				
Rohes OR (95% KI)	1	1,41 (0,68-2,92)	1,36 (0,66-2,82)	0,4158
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,46 (0,68-3,13)	1,46 (0,68-3,12)	0,3370
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,39 (0,67-2,87)	1,39 (0,67-2,87)	0,3880
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,49 (0,69-3,36)	1,52 (0,69-3,36)	0,2980
$\gamma$ -Linolensäure(C18:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,04 (0,50-2,17)	1,41 (0,69-2,86)	0,3416
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,17 (0,52-2,60)	1,65 (0,76-3,62)	0,1980
Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (C20:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,67 (0,33-1,35)	0,58 (0,28-1,19)	0,1337
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,80 (0,38-1,68)	0,68 (0,31-1,48)	0,3290
Arachidonsäure (C20:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,57 (0,28-1,15)	0,54 (0,26-1,10)	0,0834
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,74 (0,35-1,56)	0,59 (0,28-1,25)	0,1665
Docosatetraensäure (C22:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,40 (0,67-2,95)	1,69 (0,82-3,51)	0,1596
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,56 (0,71-3,41)	1,71 (0,79-3,70)	0,1766

<b>Fettsäure</b>	<b>1. Tertile</b>	<b>2. Tertile ‡</b>	<b>3. Tertile ‡</b>	<b>p for trend</b>
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,22 (0,61-2,46)	0,78 (0,37-1,64)	0,5204
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,24 (0,60-2,58)	0,85 (0,39-1,84)	0,6841
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren ¶				
Rohes OR (95% KI)	1	0,70 (0,34-1,45)	0,98 (0,49-1,97)	0,9624
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,78 (0,36-1,69)	1,29 (0,59-2,82)	0,5440
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
$\alpha$ -Linolensäure(C18:3n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,09 (0,53-2,27)	1,35 (0,66-2,76)	0,4128
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,05 (0,49-2,26)	1,33 (0,63-2,85)	0,4534
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,87 (0,43-1,80)	0,97 (0,48-1,96)	0,9252
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,72 (0,33-1,54)	0,85 (0,38-1,92)	0,6870
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,21 (0,57-2,57)	1,84 (0,89-3,78)	0,0943
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,07 (0,47-2,41)	1,76 (0,77-4,02)	0,1658
Docosahexaensäure (C22:6n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,80 (0,40-1,60)	0,55 (0,27-1,15)	0,1112
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,83 (0,40-1,72)	0,49 (0,23-1,08)	0,0788
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren **				
Rohes OR (95% KI)	1	0,74 (0,36-1,52)	0,89 (0,44-1,80)	0,7462
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,75 (0,35-1,59)	0,81 (0,37-1,74)	0,5771
<b>Quotient n6/n3 ††</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,71 (0,34-1,47)	0,97 (0,48-1,94)	0,9252
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,79 (0,36-1,72)	1,14 (0,53-2,47)	0,7293

\* adjustiert für Alter (stetig), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher) und Body Mass Index (stetig)

† definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um 20% vom Basiswert nach Methacholinprovokation

‡ Die erste Tertile wurde als Referenzkategorie gesetzt

¶ Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

\*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

†† Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Tab. 15: Rohe und adjustierte\* Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) für die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (%) und bronchialer Hyperreaktivität† bei Männern(n=357)

Fettsäure	1. Tertile	2. Tertile ‡	3. Tertile ‡	p for trend
<b>gesättigte</b>				
Palmitinsäure (C16:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,87 (0,41-1,83)	1,60 (0,81-3,14)	0,1585
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,80 (0,37-1,72)	1,19 (0,58-2,43)	0,5957
Stearinsäure (C18:0)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,47 (0,22-1,00)	0,94 (0,49-1,79)	0,8378
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,49 (0,22-1,06)	0,95 (0,46-1,95)	0,8721
<b>Einfach ungesättigte</b>				
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,01 (0,46-2,22)	<b>2,39 (1,19-4,80)</b>	<b>0,0097</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,76 (0,34-1,73)	1,62 (0,77-3,39)	0,1354
Ölsäure (C18:1n-9)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,84 (0,38-1,86)	<b>2,19 (1,10-4,34)</b>	<b>0,0167</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,80 (0,35-1,82)	1,88 (0,91-3,91)	0,0616
<i>trans</i> -C18:1				
Rohes OR (95% KI)	1	1,12 (0,56-2,25)	1,05 (0,52-2,11)	0,9041
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,11 (0,54-2,30)	1,35 (0,64-2,82)	0,4309
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>				
Linolsäure (C18:2n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,82 (0,42-1,61)	0,68 (0,34-1,37)	0,2758
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,94 (0,47-1,90)	0,96 (0,46-2,03)	0,9145
$\gamma$ -Linolensäure(C18:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	<b>2,93 (1,29-6,63)</b>	<b>3,25 (1,45-7,31)</b>	<b>0,0053</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	2,30 (0,98-5,38)	<b>2,45 (1,04-5,76)</b>	0,0518
Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (C20:3n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,40 (0,67-2,94)	1,88 (0,92-3,84)	0,0828
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,29 (0,60-2,78)	1,51 (0,69-3,26)	0,3029
Arachidonsäure (C20:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,61 (0,82-3,18)	0,86 (0,41-1,81)	0,7030
Adjustiertes OR (95% KI)	1	<b>2,13 (1,03-4,42)</b>	1,06 (0,48-2,37)	0,8616
Docosatetraensäure (C22:4n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,68 (0,78-3,63)	<b>2,44 (1,17-5,11)</b>	<b>0,0167</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,81 (0,81-4,05)	<b>2,78 (1,26-6,14)</b>	<b>0,0109</b>

<b>Fettsäure</b>	<b>1. Tertile</b>	<b>2. Tertile ‡</b>	<b>3. Tertile ‡</b>	<b>p for trend</b>
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,52 (0,71-3,24)	<b>2,15 (1,04-4,44)</b>	<b>0,0374</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,55 (0,71-3,40)	1,79 (0,84-3,84)	0,1418
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren ¶				
Rohes OR (95% KI)	1	0,66 (0,34-1,29)	0,49 (0,24-1,00)	<b>0,0469</b>
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,84 (0,41-1,69)	0,73 (0,35-1,55)	0,4065
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>				
α-Linolensäure(C18:3n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,85 (0,40-1,79)	1,58 (0,80-3,11)	0,1660
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,88 (0,40-1,93)	1,40 (0,69-2,85)	0,3294
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,01 (0,50-2,05)	1,19 (0,60-2,37)	0,6161
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,92 (0,44-1,92)	0,95 (0,46-1,96)	0,8977
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	1,41 (0,71-2,80)	0,99 (0,48-2,05)	0,9774
Adjustiertes OR (95% KI)	1	1,58 (0,77-3,25)	1,06 (0,50-2,26)	0,8754
Docosahexaensäure (C22:6n-3)				
Rohes OR (95% KI)	1	0,78 (0,39-1,56)	0,89 (0,45-1,75)	0,7235
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,70 (0,33-1,45)	0,81 (0,39-1,65)	0,5460
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren **				
Rohes OR (95% KI)	1	0,92 (0,46-1,85)	1,05 (0,53-2,09)	0,8815
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,91 (0,44-1,89)	0,91 (0,44-1,86)	0,7912
<b>Quotient n6/n3 ††</b>				
Rohes OR (95% KI)	1	0,67 (0,33-1,38)	1,00 (0,51-1,95)	1,0000
Adjustiertes OR (95% KI)	1	0,83 (0,39-1,76)	1,25 (0,62-2,52)	0,5388

\* adjustiert für Alter (stetig), Bildungsstatus (hoch, mittel, niedrig), Rauchverhalten (Nichtraucher, Exraucher, Raucher) und Body Mass Index (stetig)

† definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um 20% vom Basiswert nach Methacholinprovokation

‡ Die erste Tertile wurde als Referenzkategorie gesetzt

¶ Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

\*\* Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

†† Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Die Konzentration an Palmitoleinsäure in den Serum-Phospholipiden war bei den Frauen signifikant negativ mit milder BHR (PD10) assoziiert (Tabelle 12), die Konzentration an Palmitinsäure signifikant negativ mit BHR (PD20) (Tabelle 14). Keine andere Fettsäure bzw. Fettsäuregruppe zeigte nach Adjustierung einen Einfluss auf die BHR bei den Frauen. Bei den Männern war Docosatetraensäure signifikant positiv mit BHR assoziiert, alle anderen Fettsäuren hatten keinen Einfluss auf die BHR bei den Männern (Tabelle 15). Milde BHR war mit keiner Fettsäure bzw. Fettsäuregruppe bei den Männern assoziiert (Tabelle 13).

## **5. Diskussion**

### **5.1 Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung**

Die vorliegende Arbeit ist nach Kenntnis der Autorin die erste, in der die Assoziation zwischen der Konzentration an Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Heuschnupfen, erhöhtem spezifischem IgE und Gesamt-IgE im Serum ausgewertet wurde. Vergleichbar ist nur die Arbeit von Hoff *et al.*, in der die Assoziation zwischen Fettsäuren in der Erythrozytenmembran und allergischer Rhinitis und erhöhtem spezifischem IgE bei Erwachsenen untersucht wurde (Hoff *et al.* 2005), sowie die Arbeit von Woods *et al.* über die Assoziation zwischen Fettsäuren in den Plasma-Phospholipiden und Reaktivität im Pricktest und verschiedenen Definitionen von Asthma, ebenfalls bei Erwachsenen (Woods *et al.* 2004). In der vorliegenden Studie wurde Asthma aufgrund der geringen Fallzahl nicht ausgewertet. Die Ergebnisse der in dieser Dissertation diskutierten Studien zur Assoziation zwischen Fettsäuren und Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung sind zur besseren Vergleichbarkeit kurz in den Tabellen A4- A7 im Anhang zusammengefasst.

#### **5.1.1 Gesättigte Fettsäuren**

Weder die Konzentration an Palmitinsäure, noch die Konzentration an Stearinsäure in den Serum-Phospholipiden war in der vorliegenden Studie mit Heuschnupfen oder allergischer Sensibilisierung assoziiert. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer australischen Studie überein, in der ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Konzentration gesättigter Fettsäuren in den Plasma-Phospholipiden und Atopie, gemessen im Pricktest, festgestellt wurde (Woods *et al.* 2004).

Auch die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren mit der Nahrung war in dieser Studie nicht mit Atopie assoziiert (Woods *et al.* 2003). In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) erhöhte die vermehrte Aufnahme gesättigter Fettsäuren das Risiko einer Manifestation von Heuschnupfen im Erwachsenenalter nicht (Nagel *et al.* 2003). Dagegen war die Aufnahme gesättigter Fettsäuren bei der in der vorliegenden Dissertation untersuchten Erfurter Studienpopulation positiv mit allergischer Sensibilisierung bei Frauen assoziiert (Trak-Fellermeier *et al.* 2004). Nach den Ergebnissen von *in vitro*-Studien und Tierversuchen haben gesättigte Fettsäuren nur geringe Auswirkungen auf die Proliferation von Lymphozyten oder die Produktion von Zytokinen durch Th1- und Th2-Helferzellen (Calder *et al.* 2002b).

Insgesamt scheint nach den wenigen Ergebnissen bisheriger Studien die Aufnahme gesättigter Fettsäuren bzw. deren Konzentration in Phospholipiden keinen Einfluss auf Heuschnupfen oder allergische Sensibilisierung bei Erwachsenen zu haben.

### **5.1.2 Einfach ungesättigte Fettsäuren**

Die Konzentration an Ölsäure in den Serum-Phospholipiden war in der vorliegenden Studie positiv mit allergischer Sensibilisierung, jedoch nicht mit Heuschnupfen assoziiert. Dagegen war die Summe der einfach ungesättigten Fettsäuren in den Plasma-Phospholipiden in einer australischen Studie nicht mit Atopie assoziiert (Woods *et al.* 2004). Auch Hoff *et al.* fanden keinen Zusammenhang zwischen der Konzentration an Ölsäure in der Erythrozytenmembran und allergischer Sensibilisierung, allergische Rhinitis war in dieser Studie ebenso wie in der vorliegenden Arbeit nicht mit Ölsäure assoziiert (Hoff *et al.* 2005).

Bei den weiblichen Teilnehmern der vorliegenden Studie war die Aufnahme von Ölsäure mit der Nahrung sowohl mit allergischer Sensibilisierung, als auch mit Heuschnupfen positiv assoziiert (Trak-Fellermeier *et al.* 2004). Auch in einer prospektiven Studie war eine höhere Ölsäureaufnahme mit einem höheren Risiko für die Manifestation von Heuschnupfen im Erwachsenenalter verbunden (Nagel *et al.* 2003). Die Aufnahme von einfach ungesättigten Fettsäuren war in einer ökologischen Studie positiv mit der Prävalenz von allergischer Sensibilisierung in Europa assoziiert (Heinrich *et al.* 2001). In der australischen Querschnittsstudie fanden Woods *et al.* dagegen keinen Zusammenhang zwischen der Summe der mit der Nahrung aufgenommenen einfach ungesättigten Fettsäuren und einer positiven Reaktion im Pricktest (Woods *et al.* 2003).

Als mögliche Erklärung für die positive Assoziation zwischen Ölsäure und Heuschnupfen bzw. Sensibilisierung wurde das gemeinsame Vorkommen von Ölsäure und trans-Fettsäure in Lebensmitteln wie Fleisch- und Wurstwaren, Butter und Milch und Milchprodukten vorgeschlagen (Nagel *et al.* 2003). Die Konzentration an trans-Fettsäuren im Serum bzw. Plasma hatte jedoch weder in der vorliegenden Arbeit, noch in der Studie von Woods *et al.* (Woods *et al.* 2004) einen Einfluss auf allergische Sensibilisierung oder Heuschnupfen. In einer ökologischen Studie beobachteten Weiland *et al.* eine positive Assoziation zwischen der Aufnahme von trans-Fettsäuren und der Prävalenz von Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis bei 13-14jährigen Kindern in 14 europäischen Ländern, die nach Beschränkung der Analyse auf Lebensmittel, die hauptsächlich teilweise gehärtete Fette enthielten, noch verstärkt wurde (Weiland *et al.* 1999). In der vorliegenden Studie wurden beide Isomere der C18:1 *trans*, Elaidinsäure (C18:1 *9t*), die vorwiegend in

teilweise gehärteten pflanzlichen Fetten vorkommt, und Vaccensäure (C18:1 11*t*), die im Fett von Wiederkäuern vorkommt, nicht getrennt analysiert. Verglichen mit anderen europäischen Ländern ist die Aufnahme von trans-Fettsäuren in Deutschland gering. In den Jahren 1995/96 nahmen Männer im Mittel 1,35 g, Frauen 1,07 g der beiden C18:1 *trans*-Isomere pro Tag auf, 79% davon stammten aus Milch und Wiederkäuerfett, was den höchsten Anteil in Europa darstellt (Hulshof *et al.* 1999). In Norwegen dagegen verzehrten die Männer 3,49 g, die Frauen 2,29 g der beiden C18:1 *trans*-Isomere pro Tag, wovon nur 28% aus Wiederkäuerfett stammten (Hulshof *et al.* 1999). In Nordamerika liegt der Anteil der Vaccensäure sogar nur bei 5% (Semma 2002). Die Aufnahme von Elaidinsäure war in mehreren Studien positiv mit Koronarer Herzkrankheit assoziiert, nicht jedoch die Aufnahme von Vaccensäure (Meijer *et al.* 2001). Möglicherweise hat Elaidinsäure auch auf allergische Erkrankungen einen anderen Einfluss als Vaccensäure. Allerdings gibt es für eine unterschiedliche Wirkung der beiden Isomere keine biologisch plausible Erklärung (Meijer *et al.* 2001). Elaidinsäure ist vor allem in stark verarbeiteten Lebensmitteln wie Margarine, Fast food oder Backwaren wie Kekse und Kuchen enthalten. Eine hohe Aufnahme dieser *trans*-Fettsäure könnte also ein Marker für einen bestimmten Lebensstil sein, der mit dem vermehrten Verzehr stark verarbeiteter Produkte einhergeht. Dies könnte die positive Assoziation mit allergischen Erkrankungen in der Studie von Weiland *et al.* erklären. Während in vier Studien zur Aufnahme von Ölsäure (Nagel *et al.* 2003; Trak-Fellermeier *et al.* 2004), einfach ungesättigten Fettsäuren (Heinrich *et al.* 2001) oder *trans*-Fettsäuren (Weiland *et al.* 1999) mit der Nahrung eine Risikoerhöhung für allergische Rhinitis oder Sensibilisierung erkennbar war, war die Aufnahme von Öl- und *trans*-Fettsäure in einer weiteren Studie nicht mit Atopie assoziiert. Die Studien zu Fettsäuren in Plasma-Phospholipiden (Woods *et al.* 2004) oder der Erythrozytenmembran (Hoff *et al.* 2005) fanden dagegen keinen Einfluss auf Heuschnupfen oder Sensibilisierung, ebenso wie die vorliegende Studie zu Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden. Auch dies könnte ein Hinweis sein, dass nicht die Ölsäure an sich, die ja auch vom Menschen selbst synthetisiert werden kann, sondern möglicherweise andere Ernährungsfaktoren, die mit der Aufnahme von Ölsäure assoziiert sind, eine Rolle spielen.

### **5.1.3 Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren**

Bei den Studienteilnehmern zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der Konzentration an Arachidonsäure in den Serum-Phospholipiden und Heuschnupfen. Dieser Zusammenhang war bei allergischer Sensibilisierung jedoch nicht zu beobachten. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Erhebung von Heuschnupfen auf Selbstangabe der Teilnehmer und nicht

auf einer ärztlichen Diagnose beruhte. Die Teilnehmer könnten außerdem gegen andere als die fünf gemessenen Allergene sensibilisiert sein, wodurch ebenfalls eine Missklassifikation entstanden sein könnte.

Während die allergische Sensibilisierung ein Indiz für die Neigung eines Menschen ist, allergische Erkrankungen zu entwickeln, stellt Heuschnupfen die klinische Manifestation der Krankheit dar. Arachidonsäure könnte eine wichtige Rolle bei der Manifestation allergischer Krankheiten wie Heuschnupfen spielen.

Bei den australischen Teilnehmern an ECRHS I fanden Woods et al. keine Assoziation zwischen allergischer Sensibilisierung (gemessen durch Pricktest) und der Arachidonsäurekonzentration in den Serum-Phospholipiden. Auch verschiedene Definitionen für Asthma waren in dieser Auswertung nicht mit Arachidonsäure assoziiert. Die Autoren beobachteten jedoch eine positive Assoziation zwischen Asthma und der Konzentration an Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure, dem direkten Vorgänger von Arachidonsäure (Woods *et al.* 2004). Hoff et al. stellten in einer Auswertung der Bayerischen Verzehrsstudie II (BVS II) keinen Einfluss der Konzentration an Arachidonsäure in der Erythrozytenmembran auf allergische Rhinitis oder allergische Sensibilisierung fest (Hoff *et al.* 2005). In zwei an Kindern durchgeführten Studien unterschieden sich die Konzentrationen an Arachidonsäure in den Serum- bzw. Plasmalipiden bei atopischen und nicht atopischen Kindern nicht signifikant (Leichsenring *et al.* 1995; Sakai *et al.* 1994). Leichsenring et al. fanden sogar eine signifikant niedrigere Konzentration an Arachidonsäure in den Plasma-Cholesterinestern von Kindern mit allergischem Asthma. Allerdings nahmen an den beiden Studien jeweils nur 45 bzw. 27 Kinder teil.

Eine Analyse der Drei-Tage-Wiegeprotokolle unserer Studienpopulation ergab keine Assoziation zwischen der Aufnahme an Arachidonsäure mit der Nahrung und Heuschnupfen (Trak-Fellermeier *et al.* 2004), auch Nagel et al. beobachteten bei einer Teilpopulation von EPIC keinen Einfluss der Arachidonsäureaufnahme auf Manifestation von Heuschnupfen im Erwachsenenalter (Nagel *et al.* 2003).

In der vorliegenden Studie war die Konzentration an Arachidonsäure in den Serum-Phospholipiden mit 9,6 % fast halb so hoch wie die Linolsäurekonzentration, die 20,2 % betrug. Dies spiegelt jedoch nicht das Verhältnis dieser beiden Fettsäuren in der Nahrung wieder. Mit der in Industrieländern üblichen Ernährung wird weniger als 300 mg Arachidonsäure pro Tag aufgenommen, jedoch 10-15 g Linolsäure. Die Konzentration an Arachidonsäure in den Serum-Phospholipiden war bei den Erfurter Studienteilnehmern weder mit der absoluten Zufuhr an Linolsäure in g/d ( $r=0,06$ ), noch mit der relativen in % des

Gesamtfetts ( $r=-0,04$ ) korreliert. Auch Mantzioris et al. konnten keine Korrelation zwischen mit der Nahrung aufgenommener Linolsäure und der Arachidonsäurekonzentration in Plasma-Phospholipiden feststellen (Mantzioris *et al.* 1995).

Dies lässt darauf schließen, dass die Arachidonsäurekonzentration in den Serum-Phospholipiden auch auf Anreicherung und/ oder Synthese aus Linolsäure beruht. Das OR für Heuschnupfen war in der 1. Quartile deutlich niedriger als in der 2.-4. Quartile, also bei 25 % der Studienteilnehmer. Die Teilnehmer in dieser Quartile könnten metabolische Besonderheiten aufweisen, z.B. Polymorphismen der für die Arachidonsäuresynthese notwendigen Desaturasen und Elongasen, was einen protektiven Effekt haben könnte. Die positive Assoziation zwischen Heuschnupfen und der Arachidonsäurekonzentration in den Serum-Phospholipiden stimmt mit der Hypothese von Black und Sharpe (Black and Sharpe 1997; Black 1999) überein. Eine höhere Verfügbarkeit von Arachidonsäure in inflammatorischen Zellen könnte die Produktion inflammatorischer Eicosanoide, die eine wichtige Rolle bei allergischen Erkrankungen spielen, fördern.

Weder Linol-, noch  $\gamma$ -Linolen-, oder Dihomo-  $\gamma$ -Linolensäure, aus denen durch Desaturierung und Elongation Arachidonsäure synthetisiert werden kann, zeigten eine Assoziation mit Heuschnupfen oder allergischer Sensibilisierung. Auch die durch Desaturierungs- und Elongationsreaktionen aus Arachidonsäure gebildeten Fettsäuren Docosatetraen- oder n-6 Docosapentaensäure und die Summe aller n-6 Fettsäuren waren nicht mit Heuschnupfen oder allergischer Sensibilisierung assoziiert.

Die Ergebnisse für Linolsäure stimmen mit den Ergebnissen von Woods et al., die keinen Zusammenhang zwischen einer positiven Reaktion im Pricktest bzw. Asthma und der Linolsäurekonzentration in den Serum-Phospholipiden beobachten konnten, überein (Woods *et al.* 2004). Auch Hoff et al. fanden keine Assoziation zwischen allergischer Rhinitis und Sensibilisierung und der Konzentration an Linolsäure in der Erythrozytenmembran. Eine Studie zur Aufnahme von Linolsäure mit der Nahrung und der Manifestation von Heuschnupfen im Erwachsenenalter bzw. zu atopischen Erkrankungen bei Erwachsenen konnten ebenfalls keinen Zusammenhang nachweisen (Nagel *et al.* 2003). In einer japanischen Studie dagegen war die Aufnahme von n-6 Fettsäuren positiv mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis bei Frauen assoziiert (Wakai *et al.* 2001).

Neben der Zufuhr von Linolsäure bzw. von n-6 Fettsäuren wurde in einigen Studien der Verzehr von Margarine als linolsäurereiches Lebensmittel mit allergischen Erkrankungen in

Verbindung gebracht. Butter enthält pro 100g durchschnittlich 1,2 g Linolsäure, Pflanzenmargarine durchschnittlich 17,1 g, also ungefähr das 14-fache (Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie 2005). In einer Studie mit Kindern aus Leipzig war die Prävalenz von Heuschnupfen bei denjenigen am höchsten, deren Margarinekonsum zwischen 1989 und 1995/96 gestiegen war, verglichen mit Kindern, die gleich viel oder weniger Margarine verzehrt hatten (von Mutius *et al.* 1998). In einer nach Geschlecht stratifizierten Analyse fanden Bolte *et al.* eine positive Assoziation zwischen Konsum von Margarine als Streichfett und allergischer Sensibilisierung und Rhinitissymptomen in den letzten zwölf Monaten bei Jungen, jedoch nicht bei Mädchen in Sachsen-Anhalt (Bolte *et al.* 2001). Bei jungen Erwachsenen war der übliche Verzehr von Margarine nicht mit Asthma, Heuschnupfen, atopischer Dermatitis oder Sensibilisierung assoziiert. Lediglich der kombinierte Konsum von fettreduzierter Butter und fettreduzierter Margarine war in dieser Studie positiv mit Asthma, jedoch nicht mit den anderen allergischen Symptomen assoziiert (Bolte *et al.* 2005). Dunder *et al.* beobachteten, dass Kinder mit allergischen Erkrankungen mehr Margarine und weniger Butter verzehrten, jedoch unterschieden sich die Linolsäurekonzentrationen in den Serum-Cholesterinestern in dieser Studie bei den Fällen und bei den Kontrollen nicht (Dunder *et al.* 2001). Weder die Verwendung von Margarine statt Butter als Streichfett, noch die Verwendung von Margarine statt Butter zum Kochen, für Dressings oder Saucen zeigte in einer Auswertung der italienischen ISAAC-Teilnehmer (International Study on Asthma and Allergies in Childhood) einen Einfluss auf allergische Rhinitis (Farchi *et al.* 2003).

Insgesamt war in keiner der bisher durchgeführten Studien die Zufuhr von Linol- oder Arachidonsäure mit der Nahrung mit Heuschnupfen oder allergischer Rhinitis assoziiert. Die Summe der n-6 Fettsäuren, die zum größten Teil aus Linolsäure besteht, war nur in einer japanischen Studie positiv mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis assoziiert. Auch die Studien zur Konzentration von Linol- bzw. Arachidonsäure in den Phospholipiden von Plasma bzw. Serum oder Erythrozyten zeigten mit Ausnahme der vorliegenden Studie keinen Einfluss dieser n-6 Fettsäuren auf Heuschnupfen und allergische Sensibilisierung. Der Verzehr von Margarine im Vergleich zu Butter war dagegen in der Mehrzahl der durchgeführten Studien mit Allergien assoziiert. Die Verwendung von Margarine statt Butter als Streichfett ist jedoch nur ein sehr grober Näherungswert für die Aufnahme von Linolsäure. Diese Fettsäure wird durch zahlreiche andere Lebensmittel, z.B. durch pflanzliche Öle und daraus hergestellte Produkte wie Kekse oder Kuchen zugeführt. Vermutlich steht der Konsum von Margarine eher für einen bestimmten Lebensstil, der z.B. geringeren Konsum von Obst

und Gemüse beinhalten könnte. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass Mütter mit Allergien ihren Kindern durch Ernährungsempfehlungen, Milchprodukte bei erhöhtem Risiko für Allergien zu meiden, Margarine statt Butter gegeben haben.

#### **5.1.4 Mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren**

Keine der vier analysierten n-3 Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden,  $\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen-, n-3 Docosapentaen- oder Docosahexaensäure, war signifikant mit Heuschnupfen oder allergischer Sensibilisierung assoziiert. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Woods *et al.* überein, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren und einer positiven Reaktion im Pricktest feststellen konnten (Woods *et al.* 2004). Unter der Annahme, dass durch eine hohe Aufnahme von n-3 Fettsäuren, insbesondere von EPA, Arachidonsäure in den Zellmembranen zumindest teilweise durch EPA ersetzt wird, wäre eine negative Assoziation zwischen den n-3 Fettsäuren und Heuschnupfen bzw. allergischer Sensibilisierung zu erwarten gewesen. In der BVS II war die Konzentration an EPA in der Erythrozytenmembran negativ mit allergischer Rhinitis und Sensibilisierung assoziiert, ebenso die Aufnahme von  $\alpha$ -Linolensäure mit der Nahrung (Hoff *et al.* 2005). Eine Auswertung der Drei-Tage-Wiegeprotokolle aus der vorliegenden Studie ergab jedoch keinen Einfluss der Zufuhr an  $\alpha$ -Linolensäure auf Heuschnupfen oder Sensibilisierung (Trak-Fellermeier *et al.* 2004). Auch in einer Teilpopulation der prospektiven Kohortenstudie EPIC war kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von  $\alpha$ -Linolensäure und der Manifestation von Heuschnupfen bei Erwachsenen erkennbar. Die Aufnahme von EPA war in dieser Studie negativ mit der Manifestation von Heuschnupfen assoziiert, die Summe aller n-3 Fettsäuren zeigte jedoch keinen Einfluss (Nagel *et al.* 2003). Auch Wakai *et al.* konnten keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von n-3 Fettsäuren und saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis bei Frauen feststellen.

Bei Teenagern in Taiwan war die Häufigkeit des Fischverzehr, der Hauptquelle für EPA und DHA, nicht mit allergischer Rhinitis assoziiert (Huang *et al.* 2001).

Da die Sensibilisierung gegen Allergene sehr früh im Leben stattfindet (Jones *et al.* 1996), wurde vermutet, dass Fisch schon in der Schwangerschaft von der Mutter verzehrt werden müsste, oder in einem sehr frühen Lebensalter des Kindes, um einen protektiven Effekt zu erzielen. Die Ergebnisse von Studien zum Einfluss der Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch, des Nabelschnurbluts, der mütterlichen Erythrozyten oder der Ernährung auf die Entwicklung von Atopie in den ersten Lebensjahren sind jedoch sehr inkonsistent. Während in einer schwedischen Studie höhere Konzentrationen an  $\alpha$ -Linolensäure und der Summe der

n-3 Fettsäuren in der Muttermilch einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von Atopie im ersten Lebensjahr hatten (Duchen *et al.* 1998), wurde in einer australischen Studie das Gegenteil festgestellt (Stoney *et al.* 2004). Die Entwicklung eines atopischen Ekzems im Alter von 18 bis 30 Monaten war in einer britischen Studie nicht mit der Konzentration von n-3 Fettsäuren in Muttermilch oder Nabelschnurblut assoziiert (Newson *et al.* 2004).

In einer doppelblinden randomisierten australischen Interventionsstudie erhielten Babys mit Einführung der Beikost, spätestens jedoch ab dem Alter von sechs Monaten, Fischölsupplemente. Zusätzlich erhielten die Familien Öle und Streichfette aus Rapsöl. Diese Intervention zeigte keinen Einfluss auf die Prävalenz von Atopie (gemessen als positive Reaktion im Pricktest) bei den Kindern im Alter von 18 Monaten (Mihirshahi *et al.* 2003) und im Alter von drei Jahren (Peat *et al.* 2004). Auch die Konzentration an n-3 Fettsäuren in den Plasma-Phospholipiden war in dieser Studie nicht mit Atopie im Alter von 18 Monaten assoziiert (Mihirshahi *et al.* 2004).

In einer Norwegischen Studie dagegen zeigte die Einführung von Fisch in die Ernährung vor dem Alter von zwölf Monaten einen protektiven Effekt auf die Entwicklung allergischer Rhinitis bei Kindern im Alter von vier Jahren (Nafstad *et al.* 2003). Möglicherweise hat Fisch bei verschiedenen Allergenen unterschiedliche Effekte. In einer australischen Studie senkte Fischverzehr bei Kindern im Alter von acht Jahren signifikant das Risiko, eine Sensibilisierung gegen *Lolium perenne* (Weidelgras) zu entwickeln. Auf die Entwicklung einer Allergie gegen Hausstaubmilben hatte Fisch dagegen keinen Einfluss (Andreasyan *et al.* 2005).

Insgesamt sind die Ergebnisse der Studien zur Beziehung zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren bzw. Fisch und Heuschnupfen und/oder allergische Sensibilisierung nicht eindeutig. In der Mehrzahl der Studien war jedoch keine Assoziation erkennbar. Der Verzehr von Fisch ist in Deutschland, verglichen mit anderen europäischen Ländern, sehr gering (Welch *et al.* 2002). Nur 46% der Teilnehmer an der vorliegenden Studie gaben in ihren Drei-Tage-Wiegeprotokollen den Verzehr von Fisch an. Für diese Studienteilnehmer ergab sich ein Mittelwert von 40 g Fisch und ein Median von 32 g Fisch pro Tag. Nur 6% der Teilnehmer aßen mehr als 100 g Fisch und Fischprodukte täglich. Der Mittelwert für die Konzentration an EPA in den Serum-Phospholipiden betrug 1,1 % der Gesamtfettsäuren, der Mittelwert an DHA 3,83 %. In einer japanischen Studie lagen die entsprechenden Werte bei 3,7 % für EPA und 7,3 % für DHA (Kobayashi *et al.* 2001). Möglicherweise ist also der Verzehr von Fisch und damit auch die Konzentration an EPA und DHA in den Serum-Phospholipiden zu gering, um mögliche Effekte bei der Erfurter Studienpopulation erkennen zu können.

### 5.1.5 Der Quotient n6/n3

Der Quotient n6/n3 in den Serum-Phospholipiden war in der vorliegenden Studie weder mit Heuschnupfen, noch mit allergischer Sensibilisierung assoziiert. Auch in der australischen Studie von Woods *et al.* bestand kein Zusammenhang zwischen dem Quotienten n6/n3 in den Serum-Phospholipiden und allergischer Sensibilisierung (Woods *et al.* 2004). Hoff *et al.* fanden ebenfalls keinen Einfluss des Quotienten n6/n3 in der Erythrozytenmembran auf allergische Rhinitis oder allergische Sensibilisierung (Hoff *et al.* 2005).

Auch das Verhältnis der beiden Fettsäuregruppen in der Ernährung war weder mit der Manifestation von Heuschnupfen im Erwachsenenalter (Nagel *et al.* 2003), noch mit Heuschnupfen oder Sensibilisierung bei den Teilnehmern der vorliegenden Studie assoziiert (Trak-Fellermeier *et al.* 2004).

Insgesamt hatte der Quotient n6/n3 ebenso wie Linolsäure in keiner der durchgeführten Studien einen Einfluss auf Heuschnupfen oder allergische Sensibilisierung. Dies spricht gegen die Hypothese, dass ein hoher n6/n3-Quotient, wie von Black und Sharpe vermutet (Black and Sharpe 1997), oder eine hohe Zufuhr an Linolsäure, wie von Black in einem späteren Paper vermutet (Black 1999), das Risiko für allergische Erkrankungen erhöht. Auch die langkettigen n-3 Fettsäuren  $\alpha$ -Linolensäure, EPA und DHA waren in der Mehrzahl der durchgeführten Studien nicht mit Heuschnupfen oder allergischer Sensibilisierung assoziiert.

Möglicherweise ist die Menge und/ oder die entzündungshemmende Wirkung von n-3 Fettsäuren zu gering, um bei allergischen Erkrankungen wie Heuschnupfen zu einer Verbesserung der klinischen Symptome zu führen, insbesondere, da der Fischkonsum in den meisten der untersuchten Populationen relativ gering ist. Auch ist die Hypothese, dass das aus Arachidonsäure synthetisierte PGE<sub>2</sub> zu einer Verschiebung des Gleichgewichts von Th1- zu Th2-Helferzellen verursacht, ist möglicherweise zu einfach. PGE<sub>2</sub> hemmt auch die 5-Lipoxygenase, wodurch die Produktion von Leukotrienen wie LTB<sub>4</sub>, das die allergische Entzündung fördert, verringert wird. Gleichzeitig aktiviert PGE<sub>2</sub> die Produktion von Lipoxinen, die beim Rückgang der Entzündung eine wichtige Rolle spielen (Levy *et al.* 2001). Der Th1/Th2-Hypothese widerspricht auch der Beobachtung, dass bei den gleichen Personen Th1-vermittelte Autoimmunkrankheiten parallel zu den Th2-vermittelten Allergien auftreten (Simpson *et al.* 2002; Rottem and Shoenfeld 2003). Bei atopischen Kindern führte der Kontakt mit Allergenen sowohl zu einer vermehrten Ausschüttung von IFN- $\gamma$  durch Th1, als auch zu einer Steigerung der Ausschüttung von IL-4 und IL-13 durch Th2 (Smart and Kemp 2002).

## 5.2 Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Gesamt-IgE

Keine der ausgesuchten Fettsäuren (Ölsäure, trans-Fettsäure C18:1t, Linol-, Dihomo-  $\gamma$  - Linolen, Arachidon-,  $\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen- und Docosahexaensäure) oder der Quotient n6/n3 war signifikant mit der Konzentration an Gesamt-IgE im Serum assoziiert. Bei 22 Kindern mit Asthma und/ oder atopischer Dermatitis, deren Konzentration an Gesamt-IgE oberhalb des Medians lag, stellten Yu et al. eine niedrigere Konzentration an Eicosapentaensäure in den Serum-Phospholipiden fest. Die anderen analysierten Fettsäuren hatten jedoch keinen Einfluss auf die Konzentration an Gesamt-IgE im Serum (Yu and Bjorksten 1998). Eine Supplementierung von  $\gamma$ -Linolensäure in Form von Borretschöl hatte bei Säuglingen mit einer atopischen Familienanamnese keinen signifikanten Einfluss auf die Konzentration an Gesamt-IgE im Alter von einem Jahr (van Gool *et al.* 2003). Auch in der australischen Interventionsstudie CAPS (Childhood Asthma Prevention Study) hatte die Supplementierung mit Fischöl und die Verwendung von Ölen und Streichfetten aus Rapsöl keinen Einfluss auf die Konzentrationen an Gesamt-IgE im Serum im Alter von 18 Monaten (Mihirshahi *et al.* 2003) oder drei Jahren (Peat *et al.* 2004). Im Alter von 18 Monaten wurde in der gleichen Studie auch keine Assoziation zwischen den Konzentrationen an n-3 Fettsäuren im Plasma und Gesamt-IgE festgestellt (Mihirshahi *et al.* 2004). Nach den Ergebnisse bisheriger und der vorliegenden Studie scheint kein Zusammenhang zwischen Fettsäuren und Gesamt-IgE zu bestehen

Im allgemeinen sind die Konzentrationen an Gesamt-IgE im Serum eine sehr ungenaue Methode, um allergische Erkrankungen zu entdecken (Sinclair and Peters 2004). Die Konzentration an Gesamt-IgE im Serum hat einen niedrigen negativen prädiktiven Wert, d.h. sie ist nicht geeignet, um eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene bei Personen, die Symptome einer Allergie zeigen, auszuschließen. Hohe IgE-Konzentrationen erhöhen jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass die betreffende Person sensibilisiert ist (positiver prädiktiver Wert) (Kerkhof *et al.* 2003). Die Konzentration an Gesamt-IgE im Serum wurde auch in der vorliegenden Studie als möglicher Marker für eine Sensibilisierung gegen Allergene, auf die nicht mit dem Pharmacia CAP System getestet wurde, ausgewertet.

### **5.3 Assoziation zwischen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und Lungenfunktionswerten und bronchialer Hyperreaktivität**

In bis zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführten epidemiologischen Studien zur Assoziation von Fettsäuren und veränderter Lungenfunktion wurde fast ausschließlich die Zufuhr von Fettsäuregruppen mit der Nahrung oder der Fischkonsum erhoben. Zur Assoziation zwischen Lungenfunktionswerten und Fettsäuren in Lipidfraktionen von Serum und Plasma wurde bis zum heutigen Zeitpunkt keine direkt vergleichbare Arbeit publiziert. Daher ist ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien nur begrenzt möglich. Die in der vorliegenden Studie ausgewerteten Lungenfunktionswerte FEV<sub>1</sub>, FVC, und FEV<sub>1</sub>/FVC sowie der TDRS und die BHR werden dabei auch als Marker für COPD und Asthma bewertet.

#### **5.3.1 Gesättigte Fettsäuren**

In der vorliegenden Studie war lediglich eine signifikant negative Assoziation zwischen der Konzentration an Palmitinsäure in den Serum-Phospholipiden und BHR bei den Frauen zu beobachten. Auf die Sollwerte für FEV<sub>1</sub> und FVC, den Quotienten FEV<sub>1</sub>/FVC sowie den TDRS und milde BHR zeigten die Konzentrationen an Palmitin- oder Stearinsäure in den Serum-Phospholipiden keinen Einfluss. Eine Analyse der Drei-Tage Wiegeprotokolle der Erfurter Studienpopulation erbrachte keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und BHR bei den untersuchten Frauen (Trak-Fellermeier *et al.* 2004). Woods *et al.* stellten weder eine Assoziation zwischen der Summe gesättigter Fettsäuren in den Plasma- Phospholipiden (Woods *et al.* 2004), noch zwischen der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und BHR fest (Woods *et al.* 2003). Auch die Inzidenz von Asthma bei Erwachsenen war in zwei prospektiven Studien nicht mit der Aufnahme gesättigter Fettsäuren assoziiert (Nagel and Linseisen 2005; Troisi *et al.* 1995). Nach den Ergebnissen der bisher durchgeführten Studien haben gesättigte Fettsäuren demnach keinen Einfluss auf die Lungenfunktion.

#### **5.3.2 Einfach ungesättigte Fettsäuren**

In der vorliegenden Studie war die Konzentration an Palmitoleinsäure in den Serum-PL signifikant negativ mit den erwarteten Werten für FEV<sub>1</sub> und FVC bei Männern, jedoch signifikant positiv mit dem TDRS bei den Frauen assoziiert. Bei den Männern wirkte sich Palmitoleinsäure also negativ auf die Lungenfunktionswerte aus, während diese Fettsäure bei den Frauen eine protektive Wirkung zeigte. Eine Analyse der Drei-Tage Wiegeprotokolle der

Erfurter Frauen erbrachte dagegen keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme einfach ungesättigter Fettsäuren und BHR (Trak-Fellermeier *et al.* 2004). Woods *et al.* stellten weder eine Assoziation zwischen der Summe einfach ungesättigter Fettsäuren in den Plasma-Phospholipiden (Woods *et al.* 2004), noch zwischen der Aufnahme einfach ungesättigter Fettsäuren und BHR fest (Woods *et al.* 2003). Die Inzidenz von Asthma war in der Nurses' Health Study nicht mit der Aufnahme von einfach ungesättigten Fettsäuren assoziiert (Troisi *et al.* 1995). In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie erhöhte eine höhere Aufnahme von Ölsäure das Risiko einer Manifestation von Asthma im Erwachsenenalter (Nagel and Linseisen 2005).

Die wenigen bisher durchgeführten Studien mit unterschiedlicher Definition der Exposition (Summe der gesättigten bzw. einfach ungesättigten Fettsäuren oder einzelne Fettsäure) und unterschiedlichen Zielvariablen (Lungenfunktionswerte, BHR oder Asthmainzidenz) lassen eine Schlussfolgerung zur Wirkung einfach ungesättigter Fettsäuren auf die Lungengesundheit von Erwachsenen nicht zu. Gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren können im Gegensatz zu Linol- und  $\alpha$ -Linolensäure vom menschlichen Organismus selbst synthetisiert werden. Es ist daher völlig unklar, welcher Anteil dieser Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden aus der Nahrung und welcher aus Eigensynthese stammt. Die Konzentration von Palmitoleinsäure kann auch bei einer sehr kohlenhydratreichen und fettarmen Ernährung ansteigen. In diesem Fall werden kaum Fettsäuren mit der Nahrung zugeführt und hohe Insulinkonzentrationen im Blut verhindern die Mobilisierung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Dies führt üblicherweise zu einer schnellen Umwandlung der Kohlenhydrate in Palmitoleinsäure (Lands 1995). In der vorliegenden Studie ist vor allem die unterschiedliche Wirkung von Palmitoleinsäure bei Männern und Frauen schwer zu interpretieren.

### **5.3.3 Mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren**

In der vorliegenden Studie war die Konzentration an Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure in den Serum-Phospholipiden signifikant negativ mit den Sollwerten für FEV<sub>1</sub> und FVC und dem TDRS bei den Männern, jedoch nicht bei den Frauen, assoziiert. Docosatetraensäure war ebenfalls nur bei den Männern signifikant negativ mit dem TDRS und signifikant positiv mit BHR assoziiert. Keine andere der untersuchten n-6 Fettsäuren hatte einen Einfluss auf die Lungenfunktionswerte oder BHR.

In einer nicht nach Geschlecht stratifizierten Analyse war die Konzentration an Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure in den Plasma- Phospholipiden signifikant positiv mit dem logarithmierten DRS und Asthma assoziiert (Woods *et al.* 2004). Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der ja der Kehrwert des DRS berechnet wurde, überein.

Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure ist wie Arachidonsäure Substrat für die Bildung von Eicosanoiden. Supplementierung von  $\gamma$ -Linolensäure, die zu einer Anreicherung von Dihomo-  $\gamma$ -Linolensäure in den Zellmembranen führt, bewirkt eine gesteigerte Produktion von PGE<sub>1</sub> und eine verminderte Produktion von PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> und LTC<sub>4</sub> (Calder *et al.* 2002b; Johnson *et al.* 1997; Pullman-Mooar *et al.* 1990; Wu *et al.* 1999). PGE<sub>1</sub> besitzt eher antiinflammatorische Eigenschaften (Levin *et al.* 2002). Dadurch und durch die hemmende Wirkung auf PGE<sub>2</sub> und LTB<sub>4</sub> wäre auf die Lungenfunktionsbefunde jedoch eher eine günstige Wirkung durch Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure zu erwarten gewesen. Im Stoffwechselweg der Fettsäuren ist Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure der unmittelbare Vorläufer von Arachidonsäure, Docosatetraensäure deren Elongationsprodukt. Nach der Hypothese, dass eine hohe Konzentration an Arachidonsäure im Serum zu einer vermehrten Produktion entzündungsfördernder Mediatoren führt, wäre eine ungünstige Wirkung auf die Lungenfunktion eher bei erhöhten Konzentrationen an Arachidonsäure zu erwarten gewesen.

Die Aufnahme von Linolsäure zeigte weder bei den Erfurter Frauen einen Einfluss auf BHR (Trak-Fellermeier *et al.* 2004), noch in zwei prospektiven Studien auf die Inzidenz von Asthma (Nagel and Linseisen 2005; Troisi *et al.* 1995).

#### **5.3.4 Mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren**

DHA war bei den Männern signifikant negativ mit den Sollwerten für FEV<sub>1</sub> und FVC assoziiert. Als einzige Fettsäure zeigte DHA auch bei den Frauen einen- wenn auch nach Adjustierung nicht mehr signifikanten- protektiven Einfluss auf die Sollwerte für FEV<sub>1</sub> und FVC.

Das Ergebnis einer positiven Wirkung höherer Konzentrationen an DHA in den Serum-Phospholipiden auf die Lungenfunktion stimmt mit den Ergebnissen einer Querschnittsstudie an 2349 gegenwärtigen oder früheren Rauchern überein. Sollwerte für FEV<sub>1</sub>  $\leq$  65% und ein Quotient FEV<sub>1</sub>/FVC  $\leq$  65% waren in dieser Studie mit einer niedrigeren Konzentration an DHA in den Plasma-Phospholipiden assoziiert (Shahar *et al.* 1999). In einer australischen Studie war der logarithmierte DRS signifikant negativ mit der Konzentration an DHA in den Plasma-Phospholipiden assoziiert, was einen protektiven Effekt auf BHR bedeutet (Woods *et al.* 2004). Die Konzentration an EPA hatte dagegen in den beiden Studien, wie auch in

unserer Studie, keinen Einfluss auf die spirometrischen Messwerte bzw. den TDRS. Die Studien von Shahar et al. und Woods et al. sind die einzigen, bei denen Fettsäurekonzentrationen im Plasma analysiert wurden. In anderen Studien wurde entweder der Verzehr von Fisch bzw. Fischöl oder die Aufnahme von n-3 Fettsäuren ausgewertet, in einer Studie zusätzlich die Konzentration an DHA in der Erythrozytenmembran.

Die Häufigkeit des Fischverzehr war in der US-amerikanischen Querschnittsstudie First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) positiv mit FEV<sub>1</sub> assoziiert (Schwartz and Weiss 1994), in NHANES II negativ mit Wheezing und Bronchitis (Schwartz and Weiss 1990). In einer britischen Studie war dagegen keine Assoziation zwischen Fischverzehr und FEV<sub>1</sub> zu erkennen (Butland *et al.* 2000). Auch Tabak et al. fanden bei der Auswertung von Daten aus Finnland, Italien und den Niederlanden keinen Zusammenhang zwischen Fischverzehr und FEV<sub>1</sub> bzw. FEV<sub>0.75</sub> (Tabak *et al.* 1999). In einer prospektiven ökologischen Studie wurde eine negative Assoziation zwischen Fischkonsum und COPD beobachtet (Tabak *et al.* 1998). Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie an gegenwärtigen und früheren Rauchern überein, die bei höherem Fischkonsum ein geringeres Risiko für COPD hatten (Shahar *et al.* 1994).

Während der Einfluss von n-3-Fettsäuren auf die FEV<sub>1</sub> und auf COPD nur in wenigen Studien und der Einfluss auf die FVC nach Wissen der Autorin in keiner anderen Studie untersucht wurde, wurden zahlreiche Studien über den Zusammenhang zwischen Verzehr von Fisch bzw. Supplementierung von Fischöl und Asthma durchgeführt. In zwei Querschnittsstudien aus Norwegen (Fluge *et al.* 1998) und Australien (Woods *et al.* 2003) hatte der Verzehr von Fisch keinen Einfluss auf asthmaphähnliche Symptome (Fluge *et al.* 1998) bzw. Asthma und BHR (Woods *et al.* 2003). Auch in zwei prospektiven Kohortenstudien zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von n-3 Fettsäuren (Nagel and Linseisen 2005; Troisi *et al.* 1995) bzw. dem Verzehr von Fisch (Nagel and Linseisen 2005) und der Asthmainzidenz bei Erwachsenen. In einer Fall-Kontroll-Studie war ein höherer Verzehr von EPA und DHA sogar positiv mit Asthma assoziiert, während die Konzentration von DHA in der Erythrozytenmembran das OR für Asthma nicht erhöhte (Broadfield *et al.* 2004). Während zwei klinische Studien mit Erwachsenen (Dry and Vincent 1991; Villani *et al.* 1998) und eine Studie (Nagakura *et al.* 2000) mit Kindern mit Asthma über eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> bzw. der asthmatischen Symptome nach Supplementierung von Fischöl berichteten, hatte eine Supplementierung von Fischöl in der Mehrheit der klinischen Studien keinen eindeutigen Einfluss auf Lungenfunktionswerte, Asthma oder BHR bei Erwachsenen (Woods

*et al.* 2002; Wong 2005; Kirsch *et al.* 1988; Arm *et al.* 1988) und bei Kindern (Hodge *et al.* 1998). Kinder, die häufiger frischen, fettreichen Fisch (> 2% Fett) verzehrten, hatten in einer australischen Querschnittsstudie ein signifikant erniedrigtes OR für gegenwärtiges Asthma (Hodge *et al.* 1996). In einer japanischen Studie dagegen war die Asthmaprävalenz unter Kindern, die ein- bis zweimal in der Woche Fisch aßen, signifikant höher als bei den Kindern, die nur ein- bis zweimal im Monat Fisch verzehrten (Takemura *et al.* 2002). Die Konzentrationen der einzelnen n-3 Fettsäuren in den gesamten Plasmalipiden bzw. in den Serum-Cholesterinestern von Kindern mit atopischem Asthma unterschieden sich in vergleichenden Studien nicht signifikant von denen der Kontrollen (Dunder *et al.* 2001; Sakai *et al.* 1994). Sowohl die vorliegende, als auch die Arbeiten von Woods *et al.* und Shahar *et al.* zeigen einen protektiven Effekt einer höheren DHA-Konzentration, nicht jedoch einer höheren EPA-Konzentration, in den Serum- bzw. Plasmalipiden auf die Lungenfunktionsbefunde von Erwachsenen. Möglicherweise sind aus DHA produzierte Resolvine, die eine wichtige Rolle bei der Abschwächung von Entzündungen spielen (Hong *et al.* 2003; Serhan 2004; Serhan and Chiang 2004; Serhan 2005b; Serhan 2005a), für die positive Wirkung von DHA auf die Lungenfunktion verantwortlich.

Die Ergebnisse für den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von langkettigen n-3 Fettsäuren bzw. Fisch und Lungenfunktionsbefunden und Asthma sind dagegen sehr inkonsistent. Dafür sind mehrere Gründe möglich. In den meisten Studien wurde nur die Häufigkeit des Fischverzehr erfasst. Der Gehalt an EPA und DHA in Fisch schwankt jedoch in Abhängigkeit von der Fischart, der Temperatur des Fanggewässers und der Jahreszeit sehr stark. Auch werden mit der Kategorie „Fisch“ EPA und DHA immer zusammen erfasst, eine möglicherweise unterschiedliche Wirkung der beiden Fettsäuren auf Lungenfunktion, BHR oder Asthma ist damit nicht möglich. In klinischen Studien wurden Fischölpräparate verschiedener Hersteller verabreicht und die Tagesdosis (1-5,4 g/d) sowie die Dauer (2-12 Monate) der Supplementierung unterschieden sich deutlich. Die Ernährung der Studienteilnehmer, insbesondere der Verzehr von Fisch und von  $\alpha$ -Linolensäurereichen Lebensmitteln wurde meist nicht erfasst, was zu einer unterschiedlichen Exposition der Studienteilnehmer geführt haben könnte.

Möglicherweise unterscheidet sich auch der Einfluss von Ernährungsfaktoren in unterschiedlichen Populationen. In einer Studie in Finnland, Italien und den Niederlanden waren in den jeweiligen Ländern verschiedene antioxidative Nährstoffe mit der Lungenfunktion von erwachsenen Männern assoziiert. Die Erhebung der Daten und die Analyse waren dagegen in allen drei Ländern gleich (Tabak *et al.* 1999). Broughton *et al.*

stellten bei atopischen Asthmatikern fest, dass einige auf Supplementierung mit Fischöl mit verbesserten Lungenfunktionswerten nach Methacholinproduktion und einer gesteigerten Ausscheidung von LTE<sub>5</sub> im Urin reagierten („responder“), andere jedoch nicht („nonresponder“). Bei einigen nonrespondern führte die Supplementierung sogar zu einer Verschlechterung der Lungenfunktionswerte nach Methacholinprovokation, verglichen mit den Basiswerten (Broughton *et al.* 1997). Es könnte also sein, dass durch die unterschiedliche Reaktion von Teilnehmern auf eine vergleichsweise hohe Zufuhr von EPA und DHA bei bisherigen Studien keine einheitlicheren Ergebnisse gefunden wurden. Daher scheint es sinnvoll, bei Supplementierungsstudien zukünftig auch zu untersuchen, ob unter den Teilnehmern responder und nonresponder vorhanden sind.

Assoziationen zwischen den Fettsäuren Dihomo- $\gamma$ -Linolen- und Palmitoleinsäure in den Serum-Phospholipiden und Lungenfunktionsbefunden waren nur bei den Männern zu beobachten, und auch die Assoziation mit DHA war bei den Männern stärker als bei den Frauen. Möglicherweise gibt es bei Frauen andere Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion, die stärkere Wirkungen haben als die Konzentration einzelner Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden. Die Lungen von Frauen sind kleiner und leichter als die von Männern (Becklake and Kauffmann 1999). Da Männer und Frauen bei der bronchialen Provokation die gleiche Dosis Methacholin erhalten, ist die Menge Methacholin, die auf die Lungen der Frauen einwirken, in Relation größer als bei den Männern. Dies wurde als mögliche Erklärung für die in mehreren Studien beobachtete höhere Prävalenz von BHR bei Frauen angeführt (Kanner *et al.* 1994). Allerdings ergab eine Analyse von französischen Teilnehmerinnen der ECRHS-Studie keine Unterschiede in der BHR zwischen kleinen und großen Frauen (Leynaert *et al.* 1997). Außerdem scheint die Lungenfunktion durch weibliche Geschlechtshormone beeinflusst zu werden (Balzano *et al.* 2001; Becklake and Kauffmann 1999; Carlson *et al.* 2001; Mueller *et al.* 2003), ebenso wie die Konzentration an DHA in Serum bzw. Plasma. Die Mittelwerte an DHA in den Serum-Phospholipiden war in der vorliegenden Studie bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern. Die Werte lagen zwischen 2,08 und 6,49 %, während der Bereich bei den Männern mit 1,37-7,74 % deutlich größer war. Bei Frauen wurde in einer Interventionsstudie bei gleicher Ernährung eine 15 % höhere Konzentration an DHA in den Plasma-Cholesterinestern gemessen als bei Männern. Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, hatten in dieser Studie 10 % höhere Konzentration an DHA als Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen (Giltay *et al.* 2004). Die endogene Synthese von DHA aus  $\alpha$ -Linolensäure scheint bei Frauen stärker zu

sein als bei Männern (Burdge and Wootton 2002; Burdge *et al.* 2002). Allerdings beträgt die Umwandlung von  $\alpha$ -Linolensäure zu DHA in den meisten Studien nur weniger als 0,02 bis 4 % (Pawlosky *et al.* 2001; Burdge *et al.* 2002; Emken *et al.* 1994; Emken *et al.* 1999), in einer Studie bei Frauen 9 % (Burdge and Wootton 2002). Die DHA in den Serum-Phospholipiden stammt also fast ausschließlich aus Fisch bzw. Fischöl. Der Verzehr von Fisch ist in Deutschland und auch in der Erfurter Studienpopulation sehr gering, und auch die Konzentration der Fettsäuren EPA und DHA in der Serum-Phospholipiden ist, verglichen mit Ländern wie Japan, in denen der Fischverzehr wesentlich höher ist, gering (s. Kap. 5.1.4). Möglicherweise wären bei höheren Konzentrationen an DHA in den Serum-Phospholipiden auch bei den Frauen signifikante Effekte erkennbar gewesen, bzw. hätte EPA möglicherweise einen Effekt zeigen können.

### 5.3.5 Der Quotient n6/n3

Ebenso wie schon bei Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung war dieser Quotient nicht mit den Lungenfunktionsbefunden assoziiert. Woods *et al.* beobachteten dagegen eine signifikant positive Assoziation zwischen dem logarithmierten DRS und dem n6/n3-Quotienten in den Plasma-Phospholipiden, Asthma war dagegen in dieser Studie nicht mit dem n6/n3-Quotienten assoziiert (Woods *et al.* 2004). Nagel *et al.* beobachteten keinen Einfluss des mit der Ernährung aufgenommenen Verhältnisses von n-6- zu n-3 Fettsäuren und der Inzidenz von Asthma bei Erwachsenen (Nagel and Linseisen 2005), während der n6/n3-Quotient in der Ernährung bei australischen Kindern positiv mit Asthma assoziiert war (Oddy *et al.* 2004).

## 5.4. Grenzen der Studie

Ein Hauptproblem bei epidemiologischen Studien stellt der systematische Fehler (Bias) dar. Er ist definiert als „jeder systematische Fehler im Design, bei der Durchführung oder der Analyse einer Studie, der zu einer falschen Einschätzung der Auswirkung einer Exposition auf das Erkrankungsrisiko führt“ (Gordis L, 2001).

### 5.4.1 Design und Auswertung der Studie

Die Studie ECRHS stellt eine Querschnittsstudie dar. Bei diesem Studiendesign kann im Gegensatz zu prospektiven Studien die chronologische Abfolge von Exposition und Krankheitsentstehung nicht erfasst werden. Die Fettsäurezusammensetzung in der Serum-

Phospholipiden könnte eine Ursache für die Entwicklung einer Allergie oder für die Veränderung der Lungenfunktion sein, sie könnte aber auch deren Folge sein („reverse causation“). Es wäre also möglich, dass die Studienteilnehmer bei der Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung bzw. bei der Manifestation von Heuschnupfen eine andere Ernährung und eine andere Fettsäurezusammensetzung in der Serum-Phospholipiden hatten als zum Zeitpunkt der Blutentnahme für die ECRHS-Studie. Menschen verändern ihre Ernährung jedoch selten zu bestimmten Zeitpunkten (Willett W, 1998). In der vorliegenden Studie wird daher angenommen, dass die Ernährung bzw. die Fettsäurezusammensetzung in den Serum-Phospholipiden repräsentativ für diese Exposition in der Vergangenheit ist, oder zumindest mit ihr korreliert.

Die Auswertung der Assoziation zwischen den Zielvariablen und der Konzentration der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden stellt eine Sekundäranalyse dar, d.h., die ECRHS-Studie wurde ursprünglich nicht für diese Auswertung entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde insgesamt 15 Einzelfettsäuren, 2 Fettsäuregruppen sowie ein Quotient ausgewertet. Die Konzentrationen der einzelnen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden sind alle voneinander abhängig, d.h. wenn die Konzentration einer Fettsäure oder Fettsäuregruppe hoch ist, ist die Konzentration der anderen zwangsläufig niedriger. In der vorliegenden Studie wurden also für jede Zielvariable 18 abhängige Signifikanztests durchgeführt. Das wirft die Frage des multiplen Testens auf. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Analyse handelt, ist die Anwendung multipler Testprozeduren jedoch nicht unbedingt erforderlich (Bender and Lange 2001; Perneger 1998; Bender R et al. 2002). Damit haben die signifikanten Ergebnisse dieser Studie jedoch auch nur explorativen Charakter und sollten dementsprechend vorsichtig interpretiert werden. Eine konfirmatorische Validierung dieser Resultate sollte in späteren Studien durchgeführt werden.

### **5.4.3 Selektionsbias**

Von den nach dem Ausfüllen des Kurzfragebogens eingeladenen Erfurtern nahmen 70 % an der zweiten Stufe der Studie, den medizinischen Untersuchungen und dem Ausfüllen der Fragebögen, teil. Das Ausfüllen der Drei-Tage-Wiegeprotokolle, die Blutentnahme und die Lungenfunktionsmessungen wurden zuerst bei den Männern zwischen September 1991 und Januar 1992, dann bei den Frauen zwischen Januar 1992 und April 1992 durchgeführt. Da das Fortbestehen der Abteilung Umweltepidemiologie zu dieser Zeit unsicher war, wurden nicht mehr von allen an der ECRHS-Studie in Erfurt teilnehmenden Frauen diese Daten erhoben.

Dies erklärt auch die im Vergleich zu den Männern geringere Anzahl an Frauen in der Auswertung. Dies könnte zu einem Selektionsbias geführt haben, was allerdings eher unwahrscheinlich ist.

#### 5.4.2 Informationsbias

Informationsfehler sind Folge der ungenauen Bestimmung von Exposition, Confounder und/oder Zielvariable und können bei der Datenerhebung für die einzelnen Merkmale entstehen. Diese können z.B. durch Erinnerungsprobleme oder bewusst falsche Angaben von den Studienteilnehmern, durch unklare Fragebögen, durch Messfehler oder durch intraindividuelle Variabilität (z.B. beim Essverhalten) entstehen.

Die in der ECRHS-Studie eingesetzten Fragebögen wurden so weit wie möglich aus bereits existierenden Fragebögen, die schon in multinationalen Studien eingesetzt wurden, entwickelt. Sie wurden auf Verständlichkeit getestet, in die jeweilige Landessprache übersetzt und wieder ins Englische zurück übersetzt (Department of Public Health Medicine, 1993).

Um die Reliabilität der Fettsäuremessungen einschätzen zu können, wurden während der gesamten Fettsäureanalysen in regelmäßigen Abständen insgesamt 34 Messungen mit einem Kontrollserum durchgeführt. Die aus diesen Kontrollen berechneten Variationskoeffizienten waren für Palmitin-, Stearin-, Öl- und Linolsäure kleiner als 3%. Für Palmitolein- und Dihomo-  $\gamma$ -Linolensäure lagen sie zwischen 3 und 5%, Arachidon-,  $\alpha$ -Linolen- und Docosahexaensäure sowie C22:4 n-6 und C22:5 n-3 hatten Variationskoeffizienten zwischen 5 und 10%, die restlichen in der vorliegenden Studie ausgewerteten Fettsäuren ( $\gamma$ -Linolen- und Eicosapentaensäure sowie C18:1*trans* und C22:5 n-6 hatten Variationskoeffizienten bis 15%. Fettsäuren mit einem Variationskoeffizienten von  $\geq 16$  wurden wegen der zu geringen Präzision der Messung von der Auswertung ausgeschlossen.

Ein Problem könnte die lange Lagerung des Serums und damit auch der Fettsäuren darstellen. Das Serum wurde über 10 Jahre bei  $-80^{\circ}\text{C}$  durchgehend, also ohne dass es zwischendurch zu Analysezwecken aufgetaut wurde, in der Tiefkühltruhe der GSF gelagert. Da hochungesättigte langkettige Fettsäuren empfindlich gegen Oxidation sind, wäre es denkbar, dass diese durch die lange Lagerung beschädigt werden. Nach einer Untersuchung von Zeleniuch-Jacquotte et al. sind Fettsäuren jedoch bei einer Lagerung von  $-80^{\circ}\text{C}$  auch über einen Zeitraum von zwölf Jahren gut geschützt (Zeleniuch-Jacquotte *et al.* 2000).

### 5.4.3 Confounding

Confounding stellt bei epidemiologischen Studien, im Gegensatz zu klinischen Studien, ein wichtiges Problem dar. Unter einem Confounder (Störgröße) versteht man einen Risikofaktor, der sowohl mit der Zielvariablen, als auch mit der Exposition assoziiert ist. Er ist jedoch kein Zwischenschritt zwischen Exposition und Erkrankung. Wurde ein Confounder in einer Studie mit gemessen, kann man dessen Einfluss kontrollieren, indem man in den Regressionsmodellen für diesen Confounder adjustiert und so valide Effektschätzer berechnen kann. Alle Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden für potentielle Confounder adjustiert. In den Modellen für allergische Sensibilisierung und Heuschnupfen änderten sich die Effektschätzer und die p-Werte durch die Adjustierung nicht wesentlich. Bei den Lungenfunktionsbefunden änderten sich die Assoziationen durch Adjustierung dagegen teilweise erheblich. Während viele rohe Parameterschätzer signifikant waren, ging diese Signifikanz nach Adjustierung häufig verloren. Bei den linearen Modellen für die Assoziation zwischen den Lungenfunktionswerten und der Konzentration der Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden war das Alter sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern, bei weitem der stärkste Confounder. Ein weiterer wichtiger Confounder war bei den Frauen der BMI und bei den Männern das Rauchen. Die Unterschiede zwischen den rohen und adjustierten Schätzern bei der Auswertung vom TDRS und von der BHR wurden bei beiden Geschlechtern durch das Rauchen verursacht, gefolgt vom Alter. Ein weiterer wichtiger Confounder wäre der Gebrauch inhalativer oder oraler Corticoide. Diese wurden jedoch von keinem der Erfurter Studienteilnehmer angewendet, so dass diese als Confounder auch nicht berücksichtigt werden mussten.

## 6. Zusammenfassung

Es wird vermutet, dass die Aufnahme einzelner Fettsäuren und deren Metabolismus eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen im Körper spielen, wie sie z.B. bei allergischen Erkrankungen auftreten. Insbesondere die im Vergleich zu n-3 Fettsäuren wie  $\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen- und Docosahexaensäure hohe Aufnahme der n-6 Fettsäure Linolsäure wird für die in den letzten Jahrzehnten stark gestiegene Prävalenz allergischer Krankheiten mit verantwortlich gemacht.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten des Studienkollektivs Erfurt der multinationalen Querschnittsstudie ECRHS I (European Community Respiratory Health Survey) ausgewertet. Diese Studie wurde Anfang der 90er Jahre initiiert, um die Prävalenz von Asthma und Allergien in verschiedenen Ländern zu erfassen. Die Prävalenz von allergischen Symptomen und Erkrankungen sowie soziodemographische Daten wurden in den Jahren 1991 und 1992 mit mehreren Fragebögen, das Ernährungsverhalten mit Drei-Tage-Wiegeprotokollen erfasst. In medizinischen Untersuchungen wurde die Lungenfunktion und- falls keine Ausschlusskriterien vorlagen- die bronchiale Hyperreaktivität gemessen. Zur Bestimmung von spezifischem und Gesamt-Immunglobulin E im Serum wurden Blutproben genommen. Aliquote der Serumproben wurden für weitere Analysen bei  $-80^{\circ}\text{C}$  in Tiefkühltruhen der GSF gelagert. Im Jahre 2003 wurden die Konzentrationen von insgesamt 36 gesättigten, einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden mittels Gaschromatographie gemessen. Um die Assoziation zwischen den gemessenen Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden und den Zielvariablen zu berechnen, wurden aus den analysierten Fettsäuren diejenigen ausgewählt, die bereits in früheren Studien eine Assoziation mit allergischen Erkrankungen oder Lungenfunktionsbefunden gezeigt hatten, außerdem alle langkettigen n-6 und n-3 Fettsäuren. Dies waren die gesättigten Fettsäuren Palmitin- und Stearinsäure, die einfach ungesättigten Palmitolein- und Ölsäure sowie die *trans*-Fettsäuren C18:1 *trans* (Summe  $t9+t11$ ), die n-6 Fettsäuren Linol-,  $\gamma$ -Linolen-, Dihomo- $\gamma$ -linolen-, Arachidon-, Docosatetraen- und n6-Docosapentaensäure und die n-3 Fettsäuren  $\alpha$ -Linolensäure, Eicosapentaensäure, n3-Docosapentaensäure und Docosahexaensäure. Außerdem wurde die Summe aller n-6 und aller n-3 Fettsäuren und der Quotient n6/n3 ausgewertet. Die Konzentration der einzelnen Fettsäuren wurde als prozentualer Anteil der Gesamtfettsäuren angegeben.

Das Studienkollektiv umfasste 739 Teilnehmer, 312 Frauen und 427 Männer, im Alter von 20- 64 Jahren.

Die Assoziation zwischen der Konzentration an Fettsäuren und den dichotomen Zielvariablen Heuschnupfen, allergische Sensibilisierung (spezifisches IgE  $\geq 0,7$  kU/l) und bronchialer Hyperreagibilität wurde mittels logistischer Regression, die Assoziation mit den stetigen Zielvariablen Gesamt-Immunglobulin E, Einsekundenkapazität, Vitalkapazität, dem Quotienten Einsekundenkapazität/Vitalkapazität sowie dem transformierten Dose-response slope mittels linearer Regression ausgewertet.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Hypothese, dass eine niedrige Zufuhr an n-3 Fettsäuren und damit ein hoher n6/n3-Quotient das Risiko für Allergien erhöht, nicht bestätigt werden. Weder der Quotient n6/n3, noch die Konzentration an n-3 Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden war mit allergischer Sensibilisierung oder Heuschnupfen assoziiert. Die Aufnahme an n-3 Fettsäuren war in der untersuchten Population allerdings vergleichsweise gering. Die 25 % der Teilnehmer mit den niedrigsten Konzentrationen an Arachidonsäure waren weniger von Heuschnupfen betroffen, was mit der Hypothese übereinstimmt, dass eine höhere Konzentration an Arachidonsäure zu einer stärkeren Produktion entzündungsfördernder Eicosanoide wie Prostaglandin E<sub>2</sub> führt und damit das Risiko für allergische Erkrankungen erhöht. Auch die 25 % Teilnehmer mit den niedrigsten Konzentrationen an Ölsäure waren weniger häufig sensibilisiert. Die Konzentration dieser beiden Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden ist jedoch kein geeigneter Biomarker für deren Aufnahme mit der Nahrung. Ihre Konzentration wird eher von den an der Synthese der Fettsäuren beteiligten Desaturasen und Elongasen beeinflusst. Möglicherweise ist weniger die Ernährung, als der bei den einzelnen Personen unterschiedliche Metabolismus für die Assoziation dieser beiden Fettsäuren mit Heuschnupfen bzw. allergischer Sensibilisierung verantwortlich. Auf die Konzentration an Gesamt-Immunglobulin E im Serum zeigte keine der untersuchten Fettsäuren einen Einfluss.

Bei der Analyse der Lungenfunktionsbefunde zeigte sich eine signifikant positive Assoziation zwischen der Konzentration an Docosahexaensäure in den Serum-Phospholipiden und den Sollwerten für die Einsekundenkapazität sowie die Vitalkapazität bei den Männern. Bei den Frauen war dieser Zusammenhang ebenfalls erkennbar, nach Adjustierung jedoch nicht mehr signifikant. Die auch in zwei weiteren Studien beobachtete günstige Wirkung höherer Docosahexaensäure-Konzentrationen in den Serum-Phospholipiden auf die Lungenfunktionswerte könnte ein Hinweis darauf sein, dass die aus dieser Fettsäure synthetisierten Resolvine, die aktiv an der Abschwächung von Entzündungsreaktionen

beteiligt sind, eine wichtige Rolle für das Entzündungsgeschehen in der Lunge spielen. Da diese langkettige Fettsäure fast ausschließlich aus Fisch bzw. Fischölen stammt, könnte der regelmäßige Konsum von Fisch eine günstige Wirkung auf die Entwicklung obstruktiver Lungenerkrankungen haben. Die Ergebnisse zur Zufuhr von Fisch bzw. Fischöl aus weiteren Studien sind jedoch nicht eindeutig. Daher wäre es sinnvoll, die Zufuhr von Docosahexaen- und Eicosapentaensäure in zukünftigen Studien getrennt auszuwerten, um mögliche unterschiedliche Effekte der beiden Fettsäuren einschätzen zu können. Der protektive Effekt von Docosahexaensäure auf die Lungenfunktion könnte jedoch ebenso wie die in einigen Studien beobachtete negative Assoziation zwischen Fisch bzw. Fischöl und allergischen Atemwegserkrankungen ein Marker für eine gesunde Ernährung sein, mit der neben Fisch auch viel Obst und Gemüse verzehrt wird, das reich an antioxidativen Substanzen ist. Die Konzentration an Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure in den Serum-Phospholipiden war bei den Männern signifikant negativ mit den Sollwerten für die Einsekundenkapazität sowie die Vitalkapazität und mit dem transformierten Dose-response slope assoziiert. Palmitoleinsäure war ebenfalls nur bei den Männern signifikant negativ mit den Sollwerten für die Einsekundenkapazität sowie die Vitalkapazität assoziiert. Der Zusammenhang zwischen den Lungenfunktionsbefunden und Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure bzw. Palmitoleinsäure ist jedoch schwierig zu interpretieren.

## Literaturverzeichnis

- Andreasyan, K., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., Kemp, A., Dear, K., Cochrane, J., and Carmichael, A. (2005) A differing pattern of association between dietary fish and allergen-specific subgroups of atopy. *Allergy* **60**, 671-677.
- Arab, L. (2003) Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr* **133 Suppl 3**, 925S-932S.
- Arab, L. and Akbar, J. (2002) Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr* **5**, 865-871.
- Arm, J. P., Horton, C. E., Mencia-Huerta, J. M., House, F., Eiser, N. M., Clark, T. J., Spur, B. W., and Lee, T. H. (1988) Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* **43**, 84-92.
- Arruda, L. K., Sole, D., Baena-Cagnani, C. E., and Naspitz, C. K. (2005) Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **5**, 153-159.
- Balzano, G., Fuschillo, S., Melillo, G., and Bonini, S. (2001) Asthma and sex hormones. *Allergy* **56**, 13-20.
- Bauchau, V. and Durham, S. R. (2005) Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* **60**, 350-353.
- Becklake, M. R. and Kauffmann, F. (1999) Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* **54**, 1119-1138.
- Bender, R. and Lange, S. (2001) Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol* **54**, 343-349.
- Bender R., Lange S.T., Ziegler A. (2002) Multiples Testen. *Dtsch Med Wochenschr*;127:T4-T7.
- Biesalski H.K. Ernährungsmedizin. Thieme Verlag Stuttgart 1999.
- Bingham, S. A. (2002) Biomarkers in nutritional epidemiology. *Public Health Nutr* **5**, 821-827.
- Black, P. N. (1999) The prevalence of allergic disease and linoleic acid in the diet. *J Allergy Clin Immunol* **103**, 351-352.
- Black, P. N. and Sharpe, S. (1997) Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* **10**, 6-12.
- Bland, J. M. and Altman, D. G. (2000) Statistics notes. The odds ratio. *BMJ* **320**, 1468.
- Bolte G. Soziale Ungleichheit und Gesundheit von Kindern. S. Roderer Verlag Regensburg 2000.
- Bolte, G., Frye, C., Hoelscher, B., Meyer, I., Wjst, M., and Heinrich, J. (2001) Margarine consumption and allergy in children. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 277-279.

- Bolte, G., Winkler, G., Holscher, B., Thefeld, W., Weiland, S. K., and Heinrich, J. (2005) Margarine consumption, asthma, and allergy in young adults: results of the German National Health Survey 1998. *Ann Epidemiol* **15**, 207-213.
- Borish, L. C. and Steinke, J. W. (2003) 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* **111**, S460-S475.
- Boulet, L. P. (2003) Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* **167**, 371-378.
- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., and Khaltaev, N. (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* **108**, S147-S334.
- Brasche, S., Winkler, G., and Heinrich, J. (1997) [Results of a dietary survey in adults in Erfurt in 1991/92: nutritional intake]. *Z Ernahrungswiss* **36**, 133-142.
- Braun-Fahrlander, C., Gassner, M., Grize, L., Takken-Sahli, K., Neu, U., Stricker, T., Varonier, H. S., Wuthrich, B., and Sennhauser, F. H. (2004) No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J* **23**, 407-413.
- Broadfield, E. C., McKeever, T. M., Whitehurst, A., Lewis, S. A., Lawson, N., Britton, J., and Fogarty, A. (2004) A case-control study of dietary and erythrocyte membrane fatty acids in asthma. *Clin Exp Allergy* **34**, 1232-1236.
- Broughton, K. S., Johnson, C. S., Pace, B. K., Liebman, M., and Kleppinger, K. M. (1997) Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *Am J Clin Nutr* **65**, 1011-1017.
- Burdge, G. C., Jones, A. E., and Wootton, S. A. (2002) Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men\*. *Br J Nutr* **88**, 355-363.
- Burdge, G. C. and Wootton, S. A. (2002) Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* **88**, 411-420.
- Burney, P., Chinn, S., Jarvis, D., Luczynska, C., Lai, E. (1996) Variations in the Prevalence of Respiratory Symptoms, Self-reported Asthma Attacks, and Use of Asthma Medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* **9**, 687-695.
- Busse, W. W. and Lemanske, R. F., Jr. (2001) Asthma. *N Engl J Med* **344**, 350-362.
- Butland, B. K., Fehily, A. M., and Elwood, P. C. (2000) Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. *Thorax* **55**, 102-108.
- Calder, P. C. (2002) Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* **61**, 345-358.
- Calder, P. C. (2003a) N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* **38**, 343-352.

Calder, P. C. (2003b) Polyunsaturated fatty acids and cytokine profiles: a clue to the changing prevalence of atopy? *Clin Exp Allergy* **33**, 412-415.

Calder, P. C. (2005) Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* **33**, 423-427.

Calder, P. C. and Grimble, R. F. (2002) Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* **56 Suppl 3**, S14-S19.

Calder, P. C. and Miles, E. A. (2000) Fatty acids and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol* **11 Suppl 13**, 29-36.

Calder, P. C., Yaqoob, P., Thies, F., Wallace, F. A., and Miles, E. A. (2002a) Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* **87 Suppl 1**, S31-S48.

Cantwell, M. M., Gibney, M. J., Cronin, D., Younger, K. M., O'Neill, J. P., Hogan, L., and Flynn, M. A. (2005) Development and validation of a food-frequency questionnaire for the determination of detailed fatty acid intakes. *Public Health Nutr* **8**, 97-107.

Caramori, G., Pandit, A., and Papi, A. (2005) Is there a difference between chronic airway inflammation in chronic severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **5**, 77-83.

Carlson, C. L., Cushman, M., Enright, P. L., Cauley, J. A., and Newman, A. B. (2001) Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 423-428.

Chinn, S. (1998) Methodology of bronchial responsiveness. *Thorax* **53**, 984-988.

Chinn, S., Burney, P., Jarvis, D., and Luczynska, C. (1997) Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* **10**, 2495-2501.

Chinn, S., Jarvis, D., and Burney, P. (2002) Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* **57**, 1028-1033.

Cleland, L. G., James, M. J., Neumann, M. A., D'Angelo, M., and Gibson, R. A. (1992) Linoleate inhibits EPA incorporation from dietary fish-oil supplements in human subjects. *Am J Clin Nutr* **55**, 395-399.

Cockcroft, D. W. (2001) How best to measure airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 1514-1515.

Connor, W. E. (1999) Alpha-linolenic acid in health and disease. *Am J Clin Nutr* **69**, 827-828.

Crapo, R. O., Casaburi, R., Coates, A. L., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Irvin, C. G., MacIntyre, N. R., McKay, R. T., Wanger, J. S., Anderson, S. D., Cockcroft, D. W., Fish, J. E., and Sterk, P. J. (2000) Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* **161**, 309-329.

Crapo, R. O., Jensen, R. L., and Hargreave, F. E. (2003) Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J Suppl* **41**, 19s-28s.

Crawford, M., Galli, C., Visioli, F., Renaud, S., Simopoulos, A. P., and Spector, A. A. (2000) Role of plant-derived omega-3 fatty acids in human nutrition. *Ann Nutr Metab* **44**, 263-265.

Crystal-Peters, J., Crown, W. H., Goetzel, R. Z., and Schutt, D. C. (2000) The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care* **6**, 373-378.

Cunnane, S. C. (2000) The conditional nature of the dietary need for polyunsaturates: a proposal to reclassify 'essential fatty acids' as 'conditionally-indispensable' or 'conditionally-dispensable' fatty acids. *Br J Nutr* **84**, 803-812.

Cunnane, S. C. (2003) Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm? *Prog Lipid Res* **42**, 544-568.

Department of Public Health Medicine, United Medical and Dental School of Guy's and St, Thomas Hospitals. Protocol for The European Community Respiratory Health Survey. ISBN 1869942 019 London 1993.

Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching (Hrsg.) Souci-Fachmann-Kraut. Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen Medpharm Online Datenbank. medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart 2005.

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). Weißbuch Allergie in Deutschland. Urban & Vogel, München 2004.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE). Ernährungsbericht 2000. Druckerei Heinrich 2000.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Braus GmbH 2000.

Devereux, G. and Seaton, A. (2005) Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* **115**, 1109-1117.

Dry, J. and Vincent, D. (1991) Effect of a fish oil diet on asthma: results of a 1-year double-blind study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* **95**, 156-157.

Duchen, K., Yu, G., and Bjorksten, B. (1998) Atopic sensitization during the first year of life in relation to long chain polyunsaturated fatty acid levels in human milk. *Pediatr Res* **44**, 478-484.

Dunder, T., Kuikka, L., Turtinen, J., Rasanen, L., and Uhari, M. (2001) Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* **56**, 425-428.

Emken, E. A., Adlof, R. O., Duval, S. M., and Nelson, G. J. (1999) Effect of dietary docosahexaenoic acid on desaturation and uptake in vivo of isotope-labeled oleic, linoleic, and linolenic acids by male subjects. *Lipids* **34**, 785-791.

- Emken, E. A., Adlof, R. O., and Gulley, R. M. (1994) Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta* **1213**, 277-288.
- Farchi, S., Forastiere, F., Agabiti, N., Corbo, G., Pistelli, R., Fortes, C., Dell'Orco, V., and Perucci, C. A. (2003) Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J* **22**, 772-780.
- Fischer, H., Fleischer W. Die einfache Lungenfunktionsprüfung in der Praxis. Verlag Gedon & Reuss 1987.
- Flower, R. J. and Perretti, M. (2005) Controlling inflammation: a fat chance? *J Exp Med* **201**, 671-674.
- Fluge, O., Omenaas, E., Eide, G. E., and Gulsvik, A. (1998) Fish consumption and respiratory symptoms among young adults in a Norwegian community. *Eur Respir J* **12**, 336-340.
- Fogarty, A. and Britton, J. (2000a) Nutritional issues and asthma. *Curr Opin Pulm Med* **6**, 86-89.
- Fogarty, A. and Britton, J. (2000b) The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* **30**, 615-627.
- Gibson, R. A., Makrides, M., and Colyer, C. G. (2002) The essential role of fats throughout the lifecycle: Summary and recommendations. *Med J Aust* **176**, S107-S109.
- Giltay, E. J., Gooren, L. J., Toorians, A. W., Katan, M. B., and Zock, P. L. (2004) Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. *Am J Clin Nutr* **80**, 1167-1174.
- Gordis, L. Epidemiologie. Verlag im Kilian, Marburg 2001.
- Groneberg, D. A. and Chung, K. F. (2004) Models of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* **5**, 18.
- Guerra, S. (2005) Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* **11**, 7-13.
- Heinrich, J., Holscher, B., Bolte, G., and Winkler, G. (2001) Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J* **17**, 395-402.
- Heller, A., Koch, T., Schmeck, J., and van Ackern, K. (1998) Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs* **55**, 487-496.
- Herrmann-Kunz, E. (1999) Heuschnupfenprävalenz in Deutschland- Ost-West-Vergleich und zeitlicher Trend. *Gesundheitswesen* **61**, Sonderheft 2: S94-S99.
- Hodge, L., Salome, C. M., Hughes, J. M., Liu-Brennan, D., Rimmer, J., Allman, M., Pang, D., Armour, C., and Woolcock, A. J. (1998) Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* **11**, 361-365.
- Hodge, L., Salome, C. M., Peat, J. K., Haby, M. M., Xuan, W., and Woolcock, A. J. (1996) Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* **164**, 137-140.

Hoff, S., Seiler, H., Heinrich, J., Kompauer, I., Nieters, A., Becker, N., Nagel, G., Gedrich, K., Karg, G., Wolfram, G., and Linseisen, J. (2005) Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin Nutr* **59**, 1071-1080.

Hoffmann, W., Latza, U., Ahrens, W., Greiser, K. H., Kroke, A., Nieters, A., Schulze, M. B., Steiner, M., Terschuren, C., and Wjst, M. (2002) [Biological markers in epidemiology: concepts, applications, perspectives (part I)]. *Gesundheitswesen* **64**, 99-107.

Hong, S., Gronert, K., Devchand, P. R., Moussignac, R. L., and Serhan, C. N. (2003) Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* **278**, 14677-14687.

Huang, S. L., Lin, K. C., and Pan, W. H. (2001) Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy* **31**, 259-264.

Hulshof, K. F., Erp-Baart, M. A., Anttolainen, M., Becker, W., Church, S. M., Couet, C., Hermann-Kunz, E., Kesteloot, H., Leth, T., Martins, I., Moreiras, O., Moschandreas, J., Pizzoferrato, L., Rimestad, A. H., Thorgeirsdottir, H., van Amelsvoort, J. M., Aro, A., Kafatos, A. G., Lanzmann-Petithory, D., and van Poppel, G. (1999) Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *Eur J Clin Nutr* **53**, 143-157.

Hunter D. Biochemical indicators of dietary intake. In: Willett W (Hrsg.). *Nutritional Epidemiology*, Oxford University Press 1998.

Janson, C., Anto, J., Burney, P., Chinn, S., de Marco, R., Heinrich, J., Jarvis, D., Kuenzli, N., Leynaert, B., Luczynska, C., Neukirch, F., Svanes, C., Sunyer, J., and Wjst, M. (2001) The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* **18**, 598-611.

Jenmalm, M. C., Van Snick, J., Cormont, F., and Salman, B. (2001) Allergen-induced Th1 and Th2 cytokine secretion in relation to specific allergen sensitization and atopic symptoms in children. *Clin Exp Allergy* **31**, 1528-1535.

Johansson, S. G., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., Motala, C., Ortega Martell, J. A., Platts-Mills, T. A., Ring, J., Thien, F., Van Cauwenberge, P., and Williams, H. C. (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* **113**, 832-836.

Johnson, M. M., Swan, D. D., Surette, M. E., Stegner, J., Chilton, T., Fonteh, A. N., and Chilton, F. H. (1997) Dietary supplementation with gamma-linolenic acid alters fatty acid content and eicosanoid production in healthy humans. *J Nutr* **127**, 1435-1444.

Jones, A. C., Miles, E. A., Warner, J. O., Colwell, B. M., Bryant, T. N., and Warner, J. A. (1996) Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* **7**, 109-116.

Jump, D. B. (2002) The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* **277**, 8755-8758.

- Kankaanpää, P., Sutas, Y., Salminen, S., Lichtenstein, A., and Isolauri, E. (1999) Dietary fatty acids and allergy. *Ann Med* **31**, 282-287.
- Kanner, R. E., Connett, J. E., Altose, M. D., Buist, A. S., Lee, W. W., Tashkin, D. P., and Wise, R. A. (1994) Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* **150**, 956-961.
- Katan, M. B., Deslypere, J. P., van Birgelen, A. P., Penders, M., and Zegwaard, M. (1997) Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res* **38**, 2012-2022.
- Kay, A. B. (2001) Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* **344**, 30-37.
- Kerkhof, M., Dubois, A. E., Postma, D. S., Schouten, J. P., and de Monchy, J. G. (2003) Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy* **58**, 905-911.
- Kirsch, C. M., Payan, D. G., Wong, M. Y., Dohleman, J. G., Blake, V. A., Petri, M. A., Offenberger, J., Goetzl, E. J., and Gold, W. M. (1988) Effect of eicosapentaenoic acid in asthma. *Clin Allergy* **18**, 177-187.
- Kobayashi, M., Sasaki, S., Kawabata, T., Hasegawa, K., Akabane, M., and Tsugane, S. (2001) Single measurement of serum phospholipid fatty acid as a biomarker of specific fatty acid intake in middle-aged Japanese men. *Eur J Clin Nutr* **55**, 643-650.
- Koscinska M. Deutschland-Polen, Berlin-Warschau. Ein Vergleich der Hochschulstrukturen. Berliner Statistik, Monatschrift 12/02.
- Kota, B. P., Huang, T. H., and Roufogalis, B. D. (2005) An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res* **51**, 85-94.
- Kreienbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, 2000.
- Kuriki, K., Nagaya, T., Tokudome, Y., Imaeda, N., Fujiwara, N., Sato, J., Goto, C., Ikeda, M., Maki, S., Tajima, K., and Tokudome, S. (2003) Plasma concentrations of (n-3) highly unsaturated fatty acids are good biomarkers of relative dietary fatty acid intakes: a cross-sectional study. *J Nutr* **133**, 3643-3650.
- Laidlaw, M. and Holub, B. J. (2003) Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and gamma-linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women. *Am J Clin Nutr* **77**, 37-42.
- Lands, W. E. (1995) Long-term fat intake and biomarkers. *Am J Clin Nutr* **61**, 721S-725S.
- Lauritzen, L. and Hansen, H. S. (2003) Which of the n-3 FA should be called essential? *Lipids* **38**, 889-891.
- Leichsenring, M., Kochsiek, U., and Paul, K. (1995) (n-6)-Fatty acids in plasma lipids of children with atopic bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* **6**, 209-212.
- Leonard, A. E., Pereira, S. L., Sprecher, H., and Huang, Y. S. (2004) Elongation of long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res* **43**, 36-54.

- Levin, G., Duffin, K. L., Obukowicz, M. G., Hummert, S. L., Fujiwara, H., Needleman, P., and Raz, A. (2002) Differential metabolism of dihomo-gamma-linolenic acid and arachidonic acid by cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2: implications for cellular synthesis of prostaglandin E1 and prostaglandin E2. *Biochem J* **365**, 489-496.
- Levy, B. D., Clish, C. B., Schmidt, B., Gronert, K., and Serhan, C. N. (2001) Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* **2**, 612-619.
- Leynaert, B., Bousquet, J., Henry, C., Liard, R., and Neukirch, F. (1997) Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 1413-1420.
- Leynaert, B., Neukirch, C., Liard, R., Bousquet, J., and Neukirch, F. (2000) Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* **162**, 1391-1396.
- Linseisen, J., Schulze, M. B., Saadatian-Elahi, M., Kroke, A., Miller, A. B., and Boeing, H. (2003) Quantity and quality of dietary fat, carbohydrate, and fiber intake in the German EPIC cohorts. *Ann Nutr Metab* **47**, 37-46.
- Lohoff M. (2002) Das Th1/Th2-Konzept. *Allergologie* **7**, 398-402.
- Ma, J., Folsom, A. R., Shahar, E., and Eckfeldt, J. H. (1995) Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr* **62**, 564-571.
- Mannino, D. M. (2003) Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* **48**, 1185-1191.
- Mannino, F., Sposato, B., Ricci, A., Grasso, D., De Clementi, F., and Mariotta, S. (2001) Induction and recovery phases of methacholine-induced bronchoconstriction using FEV1 according to the degree of bronchial hyperresponsiveness. *Lung* **179**, 137-145.
- Mantzioris, E., James, M. J., Gibson, R. A., and Cleland, L. G. (1995) Differences exist in the relationships between dietary linoleic and alpha-linolenic acids and their respective long-chain metabolites. *Am J Clin Nutr* **61**, 320-324.
- McCowen, K. C. and Bistran, B. R. (2005) Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol* **21**, 207-215.
- Medizinisches Wissensnetzwerk "evidence.de" der Universität Witten/Herdecke. Asthma Diagnose und Therapie. Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnose und Therapie. Version 01/2004 [http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Asthma\\_Start/Asthma\\_Text\\_Diagnose/asthma\\_text\\_diagnose.html](http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Asthma_Start/Asthma_Text_Diagnose/asthma_text_diagnose.html), heruntergeladen am 13.07.2005.
- Meijer, G. W., van Tol, A., van Berkel, T. J., and Weststrate, J. A. (2001) Effect of dietary elaidic versus vaccenic acid on blood and liver lipids in the hamster. *Atherosclerosis* **157**, 31-40.

- Mihrshahi, S., Peat, J. K., Marks, G. B., Mellis, C. M., Tovey, E. R., Webb, K., Britton, W. J., and Leeder, S. R. (2003) Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* **111**, 162-168.
- Mihrshahi, S., Peat, J. K., Webb, K., Oddy, W., Marks, G. B., and Mellis, C. M. (2004) Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* **15**, 517-522.
- Miles, E. A., Aston, L., and Calder, P. C. (2003) In vitro effects of eicosanoids derived from different 20-carbon fatty acids on T helper type 1 and T helper type 2 cytokine production in human whole-blood cultures. *Clin Exp Allergy* **33**, 624-632.
- Monteleone, C. A. and Sherman, A. R. (1997) Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* **157**, 23-34.
- Mueller, J. E., Frye, C., Brasche, S., and Heinrich, J. (2003) Association of hormone replacement therapy with bronchial hyper-responsiveness. *Respir Med* **97**, 990-992.
- Muskiet, F. A., Fokkema, M. R., Schaafsma, A., Boersma, E. R., and Crawford, M. A. (2004) Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr* **134**, 183-186.
- Nafstad, P., Nystad, W., Magnus, P., and Jaakkola, J. J. (2003) Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma* **40**, 343-348.
- Nagakura, T., Matsuda, S., Shichijyo, K., Sugimoto, H., and Hata, K. (2000) Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* **16**, 861-865.
- Nagel, G. and Linseisen, J. (2005) Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr* **59**, 8-15.
- Nagel, G., Nieters, A., Becker, N., and Linseisen, J. (2003) The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy* **58**, 1277-1284.
- Newson, R. B., Shaheen, S. O., Henderson, A. J., Emmett, P. M., Sherriff, A., and Calder, P. C. (2004) Umbilical cord and maternal blood red cell fatty acids and early childhood wheezing and eczema. *J Allergy Clin Immunol* **114**, 531-537.
- Nowak, D., Heinrich, J., Jorres, R., Wassmer, G., Berger, J., Beck, E., Boczor, S., Claussen, M., Wichmann, H. E., and Magnussen, H. (1996) Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* **9**, 2541-2552.
- Nowak, D., Suppli, U. C., and von Mutius, E. (2004) Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J* **23**, 359-360.
- O'Byrne, P. M. and Inman, M. D. (2003) Airway hyperresponsiveness. *Chest* **123**, 411S-416S.
- Oddy, W. H., de Klerk, N. H., Kendall, G. E., Mihrshahi, S., and Peat, J. K. (2004) Ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids and childhood asthma. *J Asthma* **41**, 319-326.

- Pauwels, R. A., Buist, A. S., Calverley, P. M., Jenkins, C. R., and Hurd, S. S. (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 1256-1276.
- Pawlosky, R. J., Hibbeln, J. R., Novotny, J. A., and Salem, N., Jr. (2001) Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* **42**, 1257-1265.
- Peat, J. K. (1996) Prevention of asthma. *Eur Respir J* **9**, 1545-1555.
- Peat, J. K., Miharshahi, S., Kemp, A. S., Marks, G. B., Tovey, E. R., Webb, K., Mellis, C. M., and Leeder, S. R. (2004) Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* **114**, 807-813.
- Pereira, S. L., Huang, Y. S., Bobik, E. G., Kinney, A. J., Stecca, K. L., Packer, J. C., and Mukerji, P. (2004) A novel omega3-fatty acid desaturase involved in the biosynthesis of eicosapentaenoic acid. *Biochem J* **378**, 665-671.
- Perneger, T. V. (1998) What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* **316**, 1236-1238.
- Pullman-Mooar, S., Laposata, M., Lem, D., Holman, R. T., Leventhal, L. J., DeMarco, D., and Zurier, R. B. (1990) Alteration of the cellular fatty acid profile and the production of eicosanoids in human monocytes by gamma-linolenic acid. *Arthritis Rheum* **33**, 1526-1533.
- Romagnani, S. (2000) The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* **105**, 399-408.
- Romagnani, S. (2001) T-cell responses in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **1**, 73-78.
- Ronchetti, R., Villa, M. P., Barreto, M., Rota, R., Pagani, J., Martella, S., Falasca, C., Paggi, B., Guglielmi, F., and Ciofetta, G. (2001) Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* **17**, 881-886.
- Rottem, M. and Shoenfeld, Y. (2003) Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* **132**, 210-214.
- Sakai, K., Okuyama, H., Shimazaki, H., Katagiri, M., Torii, S., Matsushita, T., and Baba, S. (1994) Fatty acid compositions of plasma lipids in atopic dermatitis/asthma patients. *Alerugi* **43**, 37-43.
- Schwartz, J. and Weiss, S. T. (1990) Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* **132**, 67-76.
- Schwartz, J. and Weiss, S. T. (1994) The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). *Eur Respir J* **7**, 1821-1824.

- Scichilone, N., Messina, M., Battaglia, S., Catalano, F., and Bellia, V. (2005) Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J* **25**, 364-375.
- Scieurba, F. C. (2004) Physiologic similarities and differences between COPD and asthma. *Chest* **126**, 117S-124S.
- Semma, M. (2002) Trans fatty acids: Properties, benefits and risks. *Journal of Health Science* **48**, 7-13.
- Serhan, C. N. (2004) A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution. *Histochem Cell Biol* **122**, 305-321.
- Serhan, C. N. (2005a) Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **8**, 115-121.
- Serhan, C. N. (2005b) Novel omega -- 3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution. *Pharmacol Ther* **105**, 7-21.
- Serhan, C. N. and Chiang, N. (2004) Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entree for resolomics. *Rheum Dis Clin North Am* **30**, 69-95.
- Shahar, E., Boland, L. L., Folsom, A. R., Tockman, M. S., McGovern, P. G., and Eckfeldt, J. H. (1999) Docosahexaenoic acid and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Respir Crit Care Med* **159**, 1780-1785.
- Shahar, E., Folsom, A. R., Melnick, S. L., Tockman, M. S., Comstock, G. W., Gennaro, V., Higgins, M. W., Sorlie, P. D., Ko, W. J., and Szklo, M. (1994) Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* **331**, 228-233.
- Simopoulos, A. P. (2002a) Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* **21**, 495-505.
- Simopoulos, A. P. (2002b) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* **56**, 365-379.
- Simpson, C. R., Anderson, W. J., Helms, P. J., Taylor, M. W., Watson, L., Prescott, G. J., Godden, D. J., and Barker, R. N. (2002) Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy* **32**, 37-42.
- Sinclair, D. and Peters, S. A. (2004) The predictive value of total serum IgE for a positive allergen specific IgE result. *J Clin Pathol* **57**, 956-959.
- Smart, J. M. and Kemp, A. S. (2002) Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses in children with atopic disease. *Clin Exp Allergy* **32**, 796-802.
- Soriano, J. B., Davis, K. J., Coleman, B., Visick, G., Mannino, D., and Pride, N. B. (2003) The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* **124**, 474-481.

- Sprecher, H. (2000) Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochim Biophys Acta* **1486**, 219-231.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Spezialbericht Allergien: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Stuttgart: Metzler-Poeschel, 2000.
- Stoney, R. M., Woods, R. K., Hosking, C. S., Hill, D. J., Abramson, M. J., and Thien, F. C. (2004) Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy* **34**, 194-200.
- Stulnig, T. M. (2003) Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. *Int Arch Allergy Immunol* **132**, 310-321.
- Sullivan, S. D. and Weiss, K. B. (2001) Health economics of asthma and rhinitis. II. Assessing the value of interventions. *J Allergy Clin Immunol* **107**, 203-210.
- Tabak, C., Feskens, E. J., Heederik, D., Kromhout, D., Menotti, A., and Blackburn, H. W. (1998) Fruit and fish consumption: a possible explanation for population differences in COPD mortality (The Seven Countries Study). *Eur J Clin Nutr* **52**, 819-825.
- Tabak, C., Smit, H. A., Rasanen, L., Fidanza, F., Menotti, A., Nissinen, A., Feskens, E. J., Heederik, D., and Kromhout, D. (1999) Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax* **54**, 1021-1026.
- Takemura, Y., Sakurai, Y., Honjo, S., Tokimatsu, A., Gibo, M., Hara, T., Kusakari, A., and Kugai, N. (2002) The relationship between fish intake and the prevalence of asthma: the Tokorozawa childhood asthma and pollinosis study. *Prev Med* **34**, 221-225.
- Trak-Fellermeier, M. A., Brasche, S., Winkler, G., Koletzko, B., and Heinrich, J. (2004) Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* **23**, 575-582.
- Trebble, T. M., Wootton, S. A., Miles, E. A., Mullee, M., Arden, N. K., Ballinger, A. B., Stroud, M. A., Burdge, G. C., and Calder, P. C. (2003a) Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation. *Am J Clin Nutr* **78**, 376-382.
- Troisi, R. J., Willett, W. C., Weiss, S. T., Trichopoulos, D., Rosner, B., and Speizer, F. E. (1995) A prospective study of diet and adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **151**, 1401-1408.
- van Gool, C. J., Thijs, C., Henquet, C. J., van Houwelingen, A. C., Dagnelie, P. C., Schrandt, J., Menheere, P. P., and van den Brandt, P. A. (2003) Gamma-linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis--a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *Am J Clin Nutr* **77**, 943-951.
- Verlato, G., Corsico, A., Villani, S., Cerveri, I., Migliore, E., Accordini, S., Carolei, A., Piccioni, P., Bugiani, M., Lo, C., V, Marinoni, A., Poli, A., and de Marco, R. (2003) Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* **111**, 1232-1238.

- Villani, F., Comazzi, R., De Maria, P., and Galimberti, M. (1998) Effect of dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids on bronchial hyperreactivity in subjects with seasonal asthma. *Respiration* **65**, 265-269.
- von Hertzen, L. and Hahtela, T. (2005) Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* **60**, 283-292.
- von Mutius, E., Fritsch, C., Weiland, S. K., Roll, G., and Magnussen, H. (1992) Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* **305**, 1395-1399.
- von Mutius, E., Martinez, F. D., Fritsch, C., Nicolai, T., Roell, G., and Thiemann, H. H. (1994) Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* **149**, 358-364.
- von Mutius, E., Weiland, S. K., Fritsch, C., Duhme, H., and Keil, U. (1998) Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* **351**, 862-866.
- von Schacky, C., Fischer, S., and Weber, P. C. (1985) Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* **76**, 1626-1631.
- Wakai, K., Okamoto, K., Tamakoshi, A., Lin, Y., Nakayama, T., and Ohno, Y. (2001) Seasonal allergic rhinoconjunctivitis and fatty acid intake: a cross-sectional study in Japan. *Ann Epidemiol* **11**, 59-64.
- Wallace, F. A., Miles, E. A., and Calder, P. C. (2003) Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *Br J Nutr* **89**, 679-689.
- Wallis, J. G., Watts, J. L., and Browse, J. (2002) Polyunsaturated fatty acid synthesis: what will they think of next? *Trends Biochem Sci* **27**, 467.
- Weiland, S. K., von Mutius, E., Husing, A., and Asher, M. I. (1999) Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee. *Lancet* **353**, 2040-2041.
- Weiss, K. B. and Sullivan, S. D. (2001) The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* **107**, 3-8.
- Welch, A. A., Lund, E., Amiano, P., Dorronsoro, M., Brustad, M., Kumle, M., Rodriguez, M., Lasheras, C., Janzon, L., Jansson, J., Luben, R., Spencer, E. A., Overvad, K., Tjonneland, A., Clavel-Chapelon, F., Linseisen, J., Klipstein-Grobusch, K., Benetou, V., Zavitsanos, X., Tumino, R., Galasso, R., Bueno-De-Mesquita, H. B., Ocke, M. C., Charrondiere, U. R., and Slimani, N. (2002) Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* **5**, 1273-1285.
- Willett W.C. (1998) Nutritional Epidemiology. In: Rothman K.J., Greenland S. (eds.) Modern Epidemiology. Boston, Lippincott Williams & Wilkins.
- Wills-Karp, M. (2004) Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* **202**, 175-190.

Winkler G. Handbuch für die Erstkodierung. GSF, Neuherberg, 1996.

Wong, K. W. (2005) Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma. *J Am Diet Assoc* **105**, 98-105.

Woods, R. K., Raven, J. M., Walters, E. H., Abramson, M. J., and Thien, F. C. (2004) Fatty acid levels and risk of asthma in young adults. *Thorax* **59**, 105-110.

Woods, R. K., Thien, F. C., and Abramson, M. J. (2002) Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* CD001283.

Woods, R. K., Walters, E. H., Raven, J. M., Wolfe, R., Ireland, P. D., Thien, F. C., and Abramson, M. J. (2003) Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. *Am J Clin Nutr* **78**, 414-421.

Wu, D., Meydani, M., Leka, L. S., Nightingale, Z., Handelman, G. J., Blumberg, J. B., and Meydani, S. N. (1999) Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* **70**, 536-543.

Yaqoob, P. (2003) Fatty acids as gatekeepers of immune cell regulation. *Trends Immunol* **24**, 639-645.

Yu, G. and Bjorksten, B. (1998) Polyunsaturated fatty acids in school children in relation to allergy and serum IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* **9**, 133-138.

Zeleniuch-Jacquotte, A., Chajes, V., van Kappel, A. L., Riboli, E., and Toniolo, P. (2000) Reliability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur J Clin Nutr* **54**, 367-372.

# Anhang

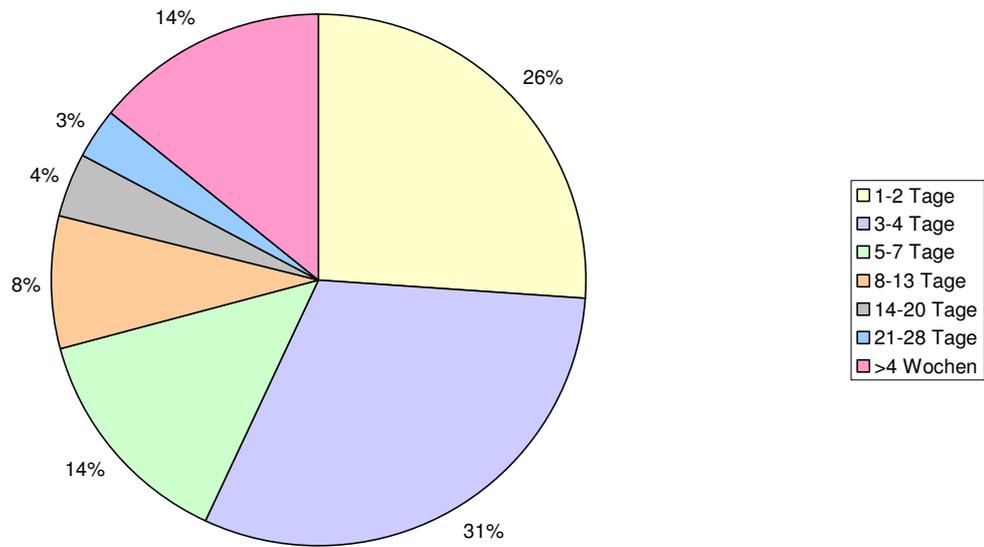


Abb. A1: Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit unterschiedlichen Zeitabständen zwischen der Blutentnahme und Ausfüllen des Ernährungsprotokolls (2. Tag)

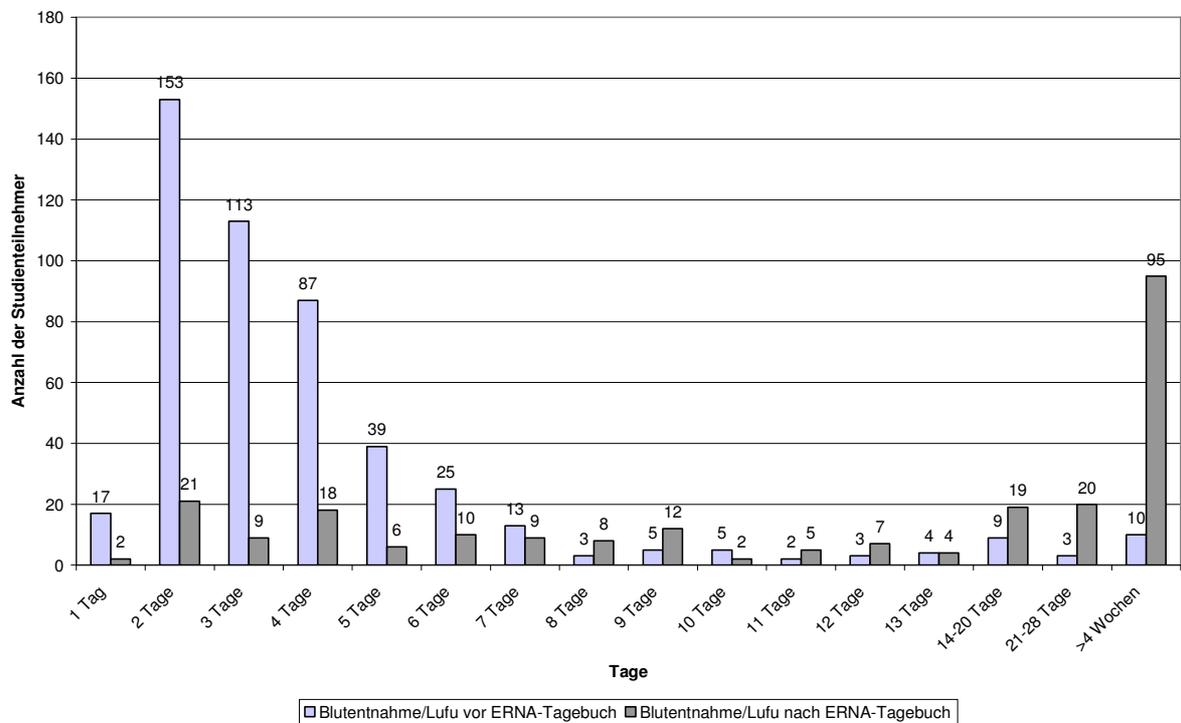


Abb. A2: Zeitliche Differenz zwischen Blutentnahme/ Lungenfunktionstest und Ausfüllen des Ernährungstagebuchs (2. Tag)

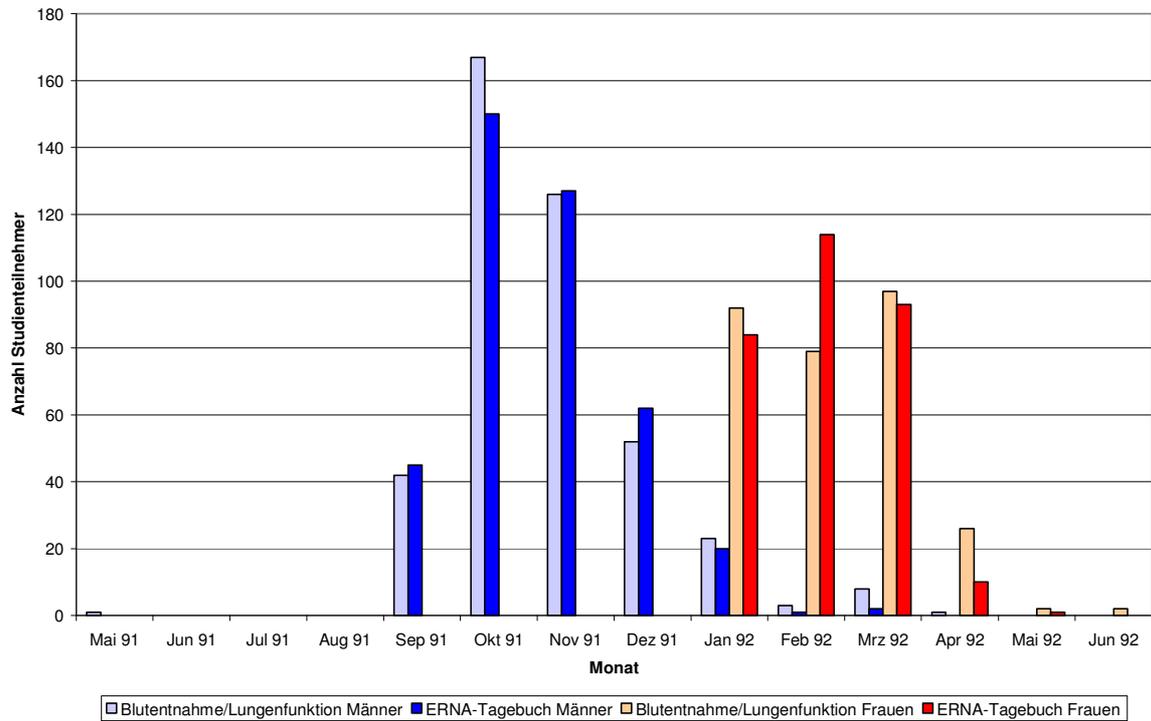


Abb. A3: Durchführung von Blutentnahme/Lungenfunktionsprüfung und Ernährungstagebüchern bei Männern und Frauen

Tab. A1: Ausgesuchte Verteilungswerte für den Anteil verschiedener Fettsäuren in % der Gesamtfettsäuren in den Serum-Phospholipiden von 313 Frauen und 427 Männern der ECRHS-Studie, Erfurt 1991/92

Fettsäure	Geschlecht	Min.	5. Perz.	25. Perz.	Mittelwert ± SD	Median	75. Perz.	95. Perz.	Max.
Myristinsäure	gesamt	0,12	0,19	0,25	0,31 ± 0,09	0,30	0,36	0,47	0,62
C 14:0	weiblich	0,13	0,20	0,26	0,33 ± 0,09	0,33	0,38	0,49	0,62
	männlich	0,12	0,18	0,23	0,29 ± 0,08	0,29	0,35	0,45	0,60
Pentadecansäure	gesamt	0,05	0,10	0,14	0,18 ± 0,06	0,18	0,22	0,28	0,46
C15:0	weiblich	0,10	0,14	0,17	0,21 ± 0,05	0,20	0,24	0,30	0,46
	männlich	0,05	0,09	0,13	0,17 ± 0,05	0,16	0,20	0,25	0,43
Palmitinsäure	gesamt	22,89	24,40	25,72	26,86 ± 1,73	26,68	27,79	29,78	40,64
C16:0	weiblich	23,06	24,90	26,12	27,33 ± 1,65	27,18	28,58	30,27	32,61
	männlich	22,89	24,08	25,56	26,52 ± 1,70	26,39	27,27	28,92	40,64
Stearinsäure	gesamt	9,48	11,25	12,56	13,42 ± 1,36	13,48	14,28	15,54	19,78
C18:0	weiblich	9,48	10,66	11,81	13,05 ± 1,47	13,01	14,16	15,45	16,31
	männlich	9,98	11,97	12,92	13,70 ± 1,20	13,62	14,34	15,66	19,78
Arachinsäure	gesamt	0,20	0,27	0,43	0,50 ± 0,12	0,51	0,59	0,69	0,83
C20:0	weiblich	0,20	0,25	0,35	0,49 ± 0,14	0,52	0,60	0,69	0,76
	männlich	0,21	0,33	0,44	0,51 ± 0,11	0,51	0,58	0,69	0,83
Behensäure	gesamt	0,04	0,70	1,28	1,52 ± 0,44	1,58	1,82	2,17	2,59
C22:0	weiblich	0,55	0,70	1,07	1,46 ± 0,46	1,56	1,80	2,13	2,59
	männlich	0,04	0,76	1,36	1,57 ± 0,42	1,60	1,84	2,20	2,58
Lignocerinsäure	gesamt	0,11	0,57	1,08	1,25 ± 0,35	1,31	1,48	1,75	2,30
C24:0	weiblich	0,26	0,56	0,86	1,17 ± 0,36	1,26	1,43	1,70	2,04
	männlich	0,11	0,67	1,17	1,32 ± 0,33	1,34	1,52	1,76	2,30

Fettsäure	Geschlecht	Min.	5. Perz.	25. Perz.	Mittelwert ± SD	Median	75. Perz.	95. Perz.	Max.
Myristoleinsäure	gesamt	<0,01	<0,01	0,01	0,02 ± 0,01	0,01	0,02	0,03	0,11
C14:1	weiblich	<0,01	<0,01	0,01	0,01 ± 0,01	0,01	0,01	0,02	0,05
	männlich	<0,01	0,01	0,01	0,02 ± 0,01	0,02	0,02	0,04	0,11
C15:1	gesamt	0,02	0,03	0,04	0,05 ± 0,02	0,05	0,06	0,08	0,12
	weiblich	0,02	0,03	0,04	0,06 ± 0,02	0,05	0,07	0,09	0,12
	männlich	0,02	0,02	0,04	0,05 ± 0,02	0,05	0,06	0,08	0,11
Palmitoleinsäure	gesamt	0,21	0,30	0,38	0,53 ± 0,23	0,47	0,61	0,98	2,20
C16:1	weiblich	0,21	0,29	0,38	0,50 ± 0,19	0,46	0,57	0,87	2,20
	männlich	0,22	0,30	0,38	0,55 ± 0,25	0,49	0,62	1,05	2,13
Ölsäure	gesamt	6,41	7,82	8,68	9,48 ± 1,27	9,32	10,11	11,72	16,20
C18:1 n-9	weiblich	6,41	7,75	8,65	9,32 ± 1,06	9,27	9,93	11,14	13,82
	männlich	6,94	7,84	8,68	9,60 ± 1,40	9,39	10,29	12,21	16,20
Meadsäure	gesamt	0,02	0,09	0,16	0,22 ± 0,10	0,21	0,27	0,40	0,92
C20:3 n-9	weiblich	0,04	0,08	0,13	0,18 ± 0,07	0,18	0,22	0,30	0,59
	männlich	0,02	0,10	0,20	0,25 ± 0,11	0,24	0,31	0,42	0,92
Vaccensäure	gesamt	0,79	1,14	1,31	1,46 ± 0,22	1,45	1,60	1,84	2,71
C18:1 n-7	weiblich	0,83	1,13	1,28	1,44 ± 0,22	1,43	1,59	1,82	2,27
	männlich	0,79	1,14	1,32	1,48 ± 0,23	1,47	1,60	1,90	2,71
Gondosäure	gesamt	0,03	0,12	0,14	0,17 ± 0,04	0,16	0,19	0,25	0,47
C20:1 n-9	weiblich	0,07	0,12	0,15	0,18 ± 0,04	0,17	0,19	0,27	0,36
	männlich	0,03	0,12	0,14	0,16 ± 0,04	0,16	0,18	0,23	0,47
Erucasäure	gesamt	0,10	0,16	0,23	0,32 ± 0,13	0,30	0,38	0,57	0,91
C22:1 n-9	weiblich	0,10	0,17	0,24	0,32 ± 0,12	0,30	0,38	0,57	0,85
	männlich	0,10	0,16	0,22	0,32 ± 0,13	0,29	0,37	0,58	0,91

Fettsäure	Geschlecht	Min.	5. Perz.	25. Perz.	Mittelwert ± SD	Median	75. Perz.	95. Perz.	Max.
Nervonsäure	gesamt	0,78	1,09	1,99	2,33 ± 0,64	2,40	2,76	3,29	4,42
C24:1 n-9	weiblich	0,84	1,01	1,55	2,24 ± 0,72	2,39	2,76	3,27	4,42
	männlich	0,78	1,23	2,07	2,39 ± 0,57	2,42	2,75	3,29	4,23
Linolsäure	gesamt	10,50	15,82	18,54	20,23 ± 2,69	20,30	22,10	24,52	28,32
C18:2 n-6	weiblich	10,54	16,50	18,87	20,51 ± 2,62	20,51	22,53	24,59	27,39
	männlich	10,50	15,63	18,25	20,03 ± 2,73	20,11	21,80	24,37	28,32
γ-Linolensäure	gesamt	0,02	0,05	0,07	0,10 ± 0,04	0,10	0,12	0,18	0,32
C18:3 n-6	weiblich	0,04	0,05	0,07	0,09 ± 0,04	0,09	0,11	0,17	0,26
	männlich	0,02	0,06	0,08	0,11 ± 0,04	0,10	0,14	0,18	0,32
Eicosadiensäure	gesamt	0,29	0,29	0,34	0,39 ± 0,07	0,38	0,43	0,52	0,73
C20:2 n-6	weiblich	0,25	0,33	0,38	0,43 ± 0,07	0,42	0,47	0,57	0,73
	männlich	0,20	0,27	0,32	0,36 ± 0,05	0,36	0,39	0,45	0,52
Dihomo-γ-Linolensäure	gesamt	1,17	2,00	2,46	2,87 ± 0,59	2,81	3,23	3,96	4,96
C20:3 n-6	weiblich	0,29	2,03	2,50	2,92 ± 0,63	2,86	3,33	4,00	4,96
	männlich	1,17	1,96	2,43	2,82 ± 0,57	2,76	3,18	3,87	4,49
Arachidonsäure	gesamt	4,19	7,20	8,58	9,61 ± 1,51	9,57	10,66	12,18	15,89
C20:4 n-6	weiblich	6,20	7,16	8,47	9,44 ± 1,43	9,40	10,36	11,75	15,89
	männlich	4,19	7,24	8,69	9,73 ± 1,55	9,70	10,78	12,34	14,27
Docosadiensäure	gesamt	0,19	0,32	0,57	0,69 ± 0,20	0,71	0,82	1,00	1,36
C22:2 n-6	weiblich	0,23	0,32	0,49	0,66 ± 0,21	0,71	0,83	0,97	1,13
	männlich	0,19	0,33	0,60	0,71 ± 0,19	0,71	0,82	1,02	1,37
Docosatetraensäure	gesamt	0,13	0,23	0,29	0,34 ± 0,07	0,33	0,38	0,46	0,63
C22:4 n-6	weiblich	0,16	0,23	0,28	0,32 ± 0,06	0,32	0,35	0,42	0,55
	männlich	0,13	0,24	0,30	0,35 ± 0,07	0,35	0,40	0,47	0,63

Fettsäure	Geschlecht	Min.	5. Perz.	25. Perz.	Mittelwert ± SD	Median	75. Perz.	95. Perz.	Max.
n6-Docosapentaensäure	gesamt	0,07	0,12	0,18	0,24 ± 0,14	0,22	0,27	0,39	1,54
C22:5 n-6	weiblich	0,09	0,13	0,20	0,26 ± 0,12	0,24	0,31	0,45	1,49
	männlich	0,07	0,12	0,16	0,22 ± 0,15	0,20	0,25	0,33	1,54
α-Linolensäure	gesamt	0,02	0,10	0,14	0,18 ± 0,06	0,17	0,21	0,30	0,42
C18:3 n-3	weiblich	0,07	0,10	0,14	0,19 ± 0,06	0,18	0,22	0,31	0,39
	männlich	0,02	0,09	0,14	0,18 ± 0,06	0,17	0,21	0,28	0,42
Stearidonsäure	gesamt	0	<0,01	0,01	0,02 ± 0,01	0,02	0,02	0,04	0,10
C18:4 n-3	weiblich	<0,01	0,01	0,01	0,02 ± 0,01	0,02	0,02	0,05	0,10
	männlich	0	<0,01	0,01	0,02 ± 0,01	0,01	0,02	0,04	0,08
Eicosatriensäure	gesamt	0,03	0,07	0,11	0,12 ± 0,03	0,12	0,13	0,16	0,51
C20:3 n-3	weiblich	0,03	0,09	0,11	0,12 ± 0,02	0,12	0,13	0,16	0,28
	männlich	0,03	0,06	0,10	0,12 ± 0,04	0,12	0,14	0,17	0,51
Eicosapentaensäure	gesamt	0,13	0,47	0,72	1,09 ± 0,59	0,95	1,27	2,26	5,90
C20:5 n-3	weiblich	0,13	0,41	0,65	1,03 ± 0,59	0,86	1,14	2,32	3,57
	männlich	0,18	0,54	0,75	1,13 ± 0,59	0,99	1,35	2,04	5,90
n3-Docosapentaensäure	gesamt	0,44	0,57	0,82	0,96 ± 0,21	0,97	1,10	1,29	1,80
C22:5 n-3	weiblich	0,44	0,51	0,68	0,84 ± 0,21	0,83	0,98	1,18	1,80
	männlich	0,53	0,79	0,93	1,04 ± 0,17	1,03	1,15	1,33	1,62
Docosahexaensäure	gesamt	1,37	2,52	3,17	3,85 ± 0,93	3,74	4,41	5,57	7,74
C22:6 n-3	weiblich	2,08	2,68	3,45	4,05 ± 0,91	3,98	4,60	5,83	6,49
	männlich	1,37	2,40	3,09	3,71 ± 0,93	3,57	4,22	5,35	7,74
C14:1 <i>trans</i>	gesamt	<0,01	<0,01	0,01	0,03 ± 0,03	0,02	0,04	0,08	0,30
	weiblich	<0,01	<0,01	0,01	0,03 ± 0,03	0,03	0,05	0,09	0,18
	männlich	<0,01	<0,01	0,01	0,02 ± 0,03	0,01	0,03	0,07	0,30

Fettsäure	Geschlecht	Min.	5. Perz.	25. Perz.	Mittelwert ± SD	Median	75. Perz.	95. Perz.	Max.
C16:1 <i>trans</i>	gesamt	0,01	0,04	0,06	0,10 ± 0,05	0,09	0,13	0,19	0,36
	weiblich	0,03	0,05	0,09	0,12 ± 0,04	0,12	0,15	0,19	0,26
	männlich	0,01	0,04	0,05	0,09 ± 0,05	0,07	0,10	0,18	0,36
C18:1 <i>trans</i>	gesamt	0,09	0,17	0,26	0,36 ± 0,15	0,32	0,42	0,65	1,34
(Elaidinsäure C18:1 <i>9t</i> + Vaccensäure C18:1 <i>11t</i> )	weiblich	0,14	0,19	0,27	0,36 ± 0,14	0,33	0,43	0,65	0,94
	männlich	0,09	0,17	0,25	0,35 ± 0,16	0,32	0,40	0,65	1,34
C18:2 <i>trans</i>	gesamt	0,02	0,03	0,05	0,06 ± 0,02	0,06	0,08	0,10	0,18
	weiblich	0,03	0,04	0,06	0,07 ± 0,02	0,07	0,08	0,11	0,18
	männlich	0,02	0,03	0,04	0,06 ± 0,02	0,05	0,07	0,09	0,17
C22:1 <i>trans</i>	gesamt	<0,01	<0,01	0,01	0,13 ± 0,13	0,07	0,24	0,36	0,61
	weiblich	0,00	0,01	0,15	0,22 ± 0,12	0,23	0,29	0,41	0,61
	männlich	0,00	0,00	0,01	0,07 ± 0,10	0,02	0,06	0,30	0,49

als einzelne Fettsäure analysiert

in Quotienten enthalten

Tab. A2: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen der Konzentration an Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (% der Gesamtfettsäuren) bei Studienteilnehmern mit und ohne Heuschnupfen<sup>†</sup> und allergische Sensibilisierung<sup>‡</sup> (n=739)

Fettsäure	Heuschnupfen			Allergische Sensibilisierung		
	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	p-Wert	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
<b>gesättigte</b>						
Palmitinsäure (C16:0)						
Gesamt	26,65 ± 1,49	26,89 ± 1,75	0,2933	26,85 ± 1,56	26,87 ± 1,77	0,9589
Frauen	27,10 ± 1,78	27,36 ± 1,63	0,5068	27,48 ± 1,66	27,29 ± 1,64	0,2686
Männer	26,22 ± 1,00	26,55 ± 1,76	0,2924	26,39 ± 1,32	26,56 ± 1,80	0,3328
Stearinsäure (C18:0)						
Gesamt	13,30 ± 1,32	13,44 ± 1,37	0,4866	13,23 ± 1,36	13,48 ± 1,36	<b>0,0496</b>
Frauen	13,12 ± 1,40	13,04 ± 1,49	0,7517	12,73 ± 1,46	13,14 ± 1,47	<b>0,0477</b>
Männer	13,47 ± 1,23	13,72 ± 1,19	0,3240	13,60 ± 1,16	13,73 ± 1,21	0,3734
<b>Einfach ungesättigte</b>						
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)						
Gesamt	0,50 ± 0,26	0,53 ± 0,23	0,0888	0,52 ± 0,17	0,53 ± 0,24	0,5485
Frauen	0,48 ± 0,31	0,50 ± 0,17	<b>0,0464</b>	0,49 ± 0,15	0,50 ± 0,20	0,9249
Männer	0,52 ± 0,20	0,55 ± 0,26	0,6489	0,54 ± 0,18	0,55 ± 0,27	0,5275
Ölsäure (C18:1n-9)						
Gesamt	9,25 ± 1,08	9,51 ± 1,29	0,0758	9,55 ± 1,04	9,46 ± 1,33	0,0766
Frauen	9,13 ± 1,11	9,35 ± 1,05	0,1365	9,35 ± 1,01	9,31 ± 1,07	0,6224
Männer	9,36 ± 1,05	9,62 ± 1,43	0,3522	9,69 ± 1,03	9,57 ± 1,49	0,0648
<i>trans</i> -C18:1						
Gesamt	0,35 ± 0,14	0,36 ± 0,15	0,7185	0,35 ± 0,14	0,36 ± 0,15	0,5217
Frauen	0,37 ± 0,15	0,36 ± 0,14	0,6124	0,35 ± 0,14	0,36 ± 0,14	0,4911
Männer	0,34 ± 0,12	0,35 ± 0,16	0,9506	0,34 ± 0,15	0,35 ± 0,16	0,7729
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>						
Linolsäure (C18:2n-6)						
Gesamt	20,60 ± 2,71	20,18 ± 2,69	0,1210	20,33 ± 2,48	20,20 ± 2,75	0,6546
Frauen	20,68 ± 2,93	20,47 ± 2,58	0,4714	20,84 ± 2,44	20,39 ± 2,66	0,2572
Männer	20,52 ± 2,51	19,98 ± 2,75	0,2000	19,96 ± 2,46	20,05 ± 2,81	0,7157
$\gamma$ -Linolensäure (C18:3n-6)						
Gesamt	0,11 ± 0,05	0,10 ± 0,04	0,9984	0,10 ± 0,04	0,10 ± 0,04	0,7553
Frauen	0,10 ± 0,04	0,09 ± 0,04	0,6441	0,09 ± 0,03	0,10 ± 0,04	0,5797
Männer	0,11 ± 0,05	0,11 ± 0,04	0,9929	0,11 ± 0,05	0,11 ± 0,04	0,4212
Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (C20:3n-6)						
Gesamt	2,89 ± 0,59	2,87 ± 0,59	0,7795	2,85 ± 0,58	2,87 ± 0,59	0,5700
Frauen	2,89 ± 0,64	2,94 ± 0,61	0,6623	2,90 ± 0,59	2,94 ± 0,62	0,6566
Männer	2,88 ± 0,55	2,82 ± 0,57	0,4974	2,82 ± 0,58	2,83 ± 0,57	0,6991

Fettsäure	Heuschnupfen			Allergische Sensibilisierung		
	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	<i>p</i> -Wert	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	<i>p</i> -Wert
Arachidonsäure (C20:4n-6)						
Gesamt	9,94 ± 1,29	9,57 ± 1,52	0,0680	9,70 ± 1,45	9,58 ± 1,52	0,3007
Frauen	9,93 ± 1,29	9,37 ± 1,44	<b>0,0320</b>	9,61 ± 1,29	9,39 ± 1,47	0,1808
Männer	9,94 ± 1,31	9,71 ± 1,57	0,5070	9,76 ± 1,56	9,72 ± 1,55	0,7417
Docosatetraensäure (C22:4n-6)						
Gesamt	0,34 ± 0,07	0,34 ± 0,07	0,9356	0,34 ± 0,07	0,34 ± 0,07	0,6203
Frauen	0,33 ± 0,07	0,32 ± 0,06	0,3719	0,32 ± 0,06	0,32 ± 0,06	0,5169
Männer	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,6131	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,8649
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)						
Gesamt	0,22 ± 0,07	0,24 ± 0,14	0,5757	0,24 ± 0,17	0,24 ± 0,13	0,5436
Frauen	0,24 ± 0,08	0,27 ± 0,12	0,4596	0,27 ± 0,17	0,26 ± 0,09	0,9809
Männer	0,20 ± 0,07	0,23 ± 0,15	0,5442	0,22 ± 0,16	0,22 ± 0,14	0,5692
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren <sup>¶</sup>						
Gesamt	35,13 ± 2,19	34,39 ± 2,36	<b>0,0072</b>	34,63 ± 2,12	34,42 ± 2,42	0,4118
Frauen	35,21 ± 2,50	34,57 ± 1,98	<b>0,0473</b>	35,13 ± 1,97	34,50 ± 2,06	<b>0,0270</b>
Männer	35,07 ± 1,89	34,26 ± 2,59	0,0703	34,26 ± 2,16	34,35 ± 2,65	0,5064
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>						
$\alpha$ -Linolensäure (C18:3n-3)						
Gesamt	0,18 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,5665	0,18 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,7892
Frauen	0,18 ± 0,07	0,19 ± 0,06	0,4667	0,19 ± 0,06	0,19 ± 0,06	0,9427
Männer	0,17 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,8719	0,17 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,7807
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)						
Gesamt	1,11 ± 0,54	1,09 ± 0,60	0,4289	1,15 ± 0,66	1,07 ± 0,57	0,2586
Frauen	1,10 ± 0,59	1,03 ± 0,59	0,3657	1,03 ± 0,60	1,03 ± 0,59	0,8834
Männer	1,13 ± 0,50	1,13 ± 0,60	0,6459	1,23 ± 0,68	1,10 ± 0,56	0,0863
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)						
Gesamt	0,95 ± 0,21	0,96 ± 0,22	0,7812	0,95 ± 0,23	0,96 ± 0,21	0,7997
Frauen	0,85 ± 0,21	0,84 ± 0,21	0,9104	0,82 ± 0,24	0,85 ± 0,20	0,1908
Männer	1,05 ± 0,17	1,04 ± 0,17	0,8569	1,05 ± 0,16	1,04 ± 0,17	0,8211
Docosahexaensäure (C22:6n-3)						
Gesamt	3,98 ± 0,88	3,84 ± 0,94	0,2406	3,87 ± 0,98	3,85 ± 0,92	0,9694
Frauen	4,19 ± 0,88	4,04 ± 0,91	0,4160	3,88 ± 0,88	4,11 ± 0,91	<b>0,0328</b>
Männer	3,78 ± 0,84	3,70 ± 0,93	0,6420	3,87 ± 1,05	3,66 ± 0,88	0,1036
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren <sup>**</sup>						
Gesamt	6,36 ± 1,31	6,20 ± 1,45	0,2491	6,29 ± 1,55	6,20 ± 1,40	0,8692
Frauen	6,46 ± 1,38	6,23 ± 1,44	0,3270	6,06 ± 1,40	6,32 ± 1,44	0,0715
Männer	6,28 ± 1,26	6,18 ± 1,45	0,5424	6,46 ± 1,65	6,11 ± 1,36	0,0760

Fettsäure	Heuschnupfen			Allergische Sensibilisierung		
	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	<i>p</i> -Wert	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	<i>p</i> -Wert
Quotient n6/n3 <sup>††</sup>						
Gesamt	5,77 ± 1,29	5,85 ± 1,43	0,7321	5,83 ± 1,42	5,85 ± 1,41	0,8925
Frauen	5,70 ± 1,32	5,87 ± 1,48	0,6247	6,10 ± 1,39	5,77 ± 1,47	0,0511
Männer	5,83 ± 1,27	5,84 ± 1,40	0,9528	5,64 ± 1,42	5,90 ± 1,37	0,1256

<sup>†</sup> Erhoben durch die Frage: "Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel Heuschnupfen?"

<sup>‡</sup> mindestens ein spezifisches IgE ≥ 0,7 kU/l

<sup>¶</sup> Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

<sup>\*\*</sup> Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

<sup>††</sup> Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Tab. A3: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen der Konzentration an Fettsäuren in den Serum-Phospholipiden (% der Gesamtfettsäuren) bei Studienteilnehmern mit und ohne BHR<sup>†</sup> und milde BHR<sup>‡</sup> (n=593)

Fettsäure	BHR (PD20)			Milde BHR (PD10)		
	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	p-Wert	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
<b>gesättigte</b>						
Palmitinsäure (C16:0)						
Gesamt	26,90 ± 1,68	26,88 ± 1,78	0,8644	26,95 ± 1,64	26,84 ± 1,84	0,2759
Frauen	27,03 ± 1,74	27,55 ± 1,63	0,0162	27,29 ± 1,63	27,54 ± 1,71	0,1688
Männer	26,77 ± 1,61	26,49 ± 1,76	0,1275	26,60 ± 1,57	26,50 ± 1,81	0,3703
Stearinsäure (C18:0)						
Gesamt	13,50 ± 1,41	13,35 ± 1,36	0,1958	13,36 ± 1,41	13,39 ± 1,35	0,9138
Frauen	13,25 ± 1,52	12,76 ± 1,39	0,0294	13,00 ± 1,46	12,76 ± 1,40	0,1943
Männer	13,76 ± 1,23	13,70 ± 1,23	0,7533	13,73 ± 1,26	13,69 ± 1,21	0,6839
<b>Einfach ungesättigte</b>						
Palmitoleinsäure (C16:1n-7)						
Gesamt	0,55 ± 0,26	0,52 ± 0,21	0,5740	0,53 ± 0,24	0,52 ± 0,20	0,7846
Frauen	0,45 ± 0,14	0,49 ± 0,17	0,1179	0,46 ± 0,14	0,51 ± 0,18	0,0338
Männer	0,65 ± 0,31	0,53 ± 0,23	0,0074	0,60 ± 0,29	0,52 ± 0,21	0,0404
Ölsäure (C18:1n-9)						
Gesamt	9,72 ± 1,48	9,45 ± 1,23	0,0751	9,61 ± 1,37	9,42 ± 1,22	0,1260
Frauen	9,37 ± 1,14	9,27 ± 1,00	0,6349	9,31 ± 1,06	9,28 ± 1,01	1,0000
Männer	10,10 ± 1,71	9,55 ± 1,34	0,0169	9,92 ± 1,58	9,49 ± 1,31	0,0129
<i>trans</i> -C18:1						
Gesamt	0,36 ± 0,14	0,36 ± 0,16	0,7369	0,36 ± 0,14	0,36 ± 0,16	0,1084
Frauen	0,38 ± 0,16	0,37 ± 0,14	0,3896	0,38 ± 0,14	0,36 ± 0,15	0,1039
Männer	0,33 ± 0,13	0,36 ± 0,17	0,5458	0,35 ± 0,13	0,35 ± 0,17	0,7273
<b>Mehrfach ungesättigte n-6</b>						
Linolsäure (C18:2n-6)						
Gesamt	20,19 ± 2,71	20,32 ± 2,68	0,7592	20,30 ± 2,61	20,28 ± 2,73	0,9567
Frauen	20,99 ± 2,58	20,72 ± 2,55	0,4166	20,85 ± 2,50	20,72 ± 2,62	0,8011
Männer	19,33 ± 2,59	20,08 ± 2,73	0,0771	19,75 ± 2,61	20,07 ± 2,77	0,3170
$\gamma$ -Linolensäure (C18:3n-6)						
Gesamt	0,11 ± 0,04	0,10 ± 0,04	0,1387	0,10 ± 0,04	0,10 ± 0,04	0,4702
Frauen	0,09 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,4996	0,09 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,5669
Männer	0,12 ± 0,04	0,11 ± 0,04	0,0060	0,12 ± 0,04	0,11 ± 0,04	0,0341
Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (C20:3n-6)						
Gesamt	2,85 ± 0,60	2,83 ± 0,57	0,7046	2,87 ± 0,56	2,80 ± 0,58	0,1334
Frauen	2,78 ± 0,62	2,89 ± 0,57	0,1647	2,83 ± 0,57	2,90 ± 0,60	0,4086
Männer	2,93 ± 0,57	2,79 ± 0,56	0,0837	2,91 ± 0,55	2,76 ± 0,56	0,0129

Fettsäure	BHR (PD20)			Milde BHR (PD10)		
	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	p-Wert	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
Arachidonsäure (C20:4n-6)						
Gesamt	9,45 ± 1,56	9,67 ± 1,48	0,2073	9,51 ± 1,55	9,71 ± 1,45	0,0953
Frauen	9,26 ± 1,46	9,51 ± 1,37	0,2161	9,42 ± 1,46	9,47 ± 1,33	0,5566
Männer	9,64 ± 1,65	9,77 ± 1,54	0,8342	9,59 ± 1,65	9,83 ± 1,50	0,2466
Docosatetraensäure (C22:4n-6)						
Gesamt	0,34 ± 0,07	0,33 ± 0,07	0,0770	0,34 ± 0,07	0,34 ± 0,07	0,4356
Frauen	0,32 ± 0,07	0,31 ± 0,05	0,2667	0,32 ± 0,06	0,31 ± 0,05	0,4486
Männer	0,37 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,0133	0,36 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,0469
n6-Docosapentaensäure (C22:5n-6)						
Gesamt	0,26 ± 0,17	0,23 ± 0,11	0,0346	0,25 ± 0,14	0,23 ± 0,12	0,0174
Frauen	0,27 ± 0,19	0,25 ± 0,09	0,8514	0,27 ± 0,15	0,25 ± 0,09	0,9863
Männer	0,25 ± 0,16	0,22 ± 0,12	0,0246	0,23 ± 0,12	0,22 ± 0,14	0,0639
Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren <sup>¶</sup>						
Gesamt	34,26 ± 2,37	34,56 ± 2,38	0,2627	34,43 ± 2,27	34,54 ± 2,46	0,5072
Frauen	34,82 ± 1,95	34,86 ± 1,96	0,9047	34,88 ± 1,87	34,83 ± 2,06	0,9270
Männer	33,66 ± 2,63	34,38 ± 2,58	0,0723	33,99 ± 2,55	34,41 ± 2,62	0,1729
<b>Mehrfach ungesättigte n-3</b>						
$\alpha$ -Linolensäure (C18:3n-3)						
Gesamt	0,19 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,0417	0,18 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,0872
Frauen	0,19 ± 0,06	0,19 ± 0,06	0,3719	0,19 ± 0,06	0,18 ± 0,06	0,4367
Männer	0,19 ± 0,07	0,17 ± 0,06	0,1300	0,18 ± 0,06	0,17 ± 0,06	0,2891
Eicosapentaensäure (C20:5n-3)						
Gesamt	1,08 ± 0,53	1,10 ± 0,63	0,9094	1,06 ± 0,53	1,13 ± 0,65	0,2767
Frauen	0,99 ± 0,53	1,04 ± 0,64	0,9878	1,00 ± 0,57	1,05 ± 0,65	0,9985
Männer	1,17 ± 0,52	1,14 ± 0,62	0,4922	1,11 ± 0,49	1,16 ± 0,65	0,7354
n3-Docosapentaensäure (C22:5n-3)						
Gesamt	0,94 ± 0,20	0,96 ± 0,22	0,6780	0,93 ± 0,21	0,97 ± 0,22	0,0156
Frauen	0,85 ± 0,22	0,80 ± 0,19	0,0997	0,82 ± 0,21	0,80 ± 0,20	0,3800
Männer	1,03 ± 0,12	1,05 ± 0,18	0,6689	1,03 ± 0,16	1,06 ± 0,18	0,1954
Docosahexaensäure (C22:6n-3)						
Gesamt	3,72 ± 0,96	3,86 ± 0,94	0,2224	3,80 ± 0,93	3,85 ± 0,96	0,7809
Frauen	3,87 ± 0,97	4,04 ± 0,88	0,1769	3,94 ± 0,92	4,07 ± 0,89	0,3925
Männer	3,56 ± 0,94	3,75 ± 0,96	0,2845	3,66 ± 0,91	3,74 ± 0,99	0,5869
Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren <sup>**</sup>						
Gesamt	6,07 ± 1,41	6,23 ± 1,48	0,4304	6,11 ± 1,35	6,26 ± 1,54	0,4960
Frauen	6,04 ± 1,43	6,21 ± 1,45	0,5565	6,09 ± 1,39	6,25 ± 1,50	0,7630
Männer	6,09 ± 1,40	6,25 ± 1,50	0,6678	6,13 ± 1,31	6,27 ± 1,57	0,5959

Fettsäure	BHR (PD20)			Milde BHR (PD10)		
	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	<i>p</i> -Wert	ja $\bar{x} \pm SD$	nein $\bar{x} \pm SD$	<i>p</i> -Wert
Quotient n6/n3 <sup>††</sup>						
Gesamt	5,99 ± 1,59	5,85 ± 1,40	0,6033	5,94 ± 1,49	5,83 ± 1,40	0,6242
Frauen	6,12 ± 1,62	5,93 ± 1,45	0,6365	6,06 ± 1,57	5,89 ± 1,41	0,8998
Männer	5,86 ± 1,55	5,80 ± 1,37	0,9325	5,83 ± 1,40	5,80 ± 1,40	0,7774

<sup>†</sup> definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um 20% vom Basiswert nach Methacholinprovokation

<sup>‡</sup> definiert als Abfall der FEV<sub>1</sub> um 10% vom Basiswert nach Methacholinprovokation

<sup>¶</sup> Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren  
= (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6)/Gesamtfettsäuren

<sup>\*\*</sup> Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren  
= (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3)/Gesamtfettsäuren

<sup>††</sup> Quotient n6/n3  
= Summe mehrfach ungesättigte n-6 Fettsäuren/ Summe mehrfach ungesättigte n-3 Fettsäuren

Tab. A4: Assoziation zwischen gesättigten Fettsäuren (SFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable			
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest	
(Kompauer <i>et al.</i> 2005), Querschnittsstudie	739 Teilnehmer, 312 Frauen und 427 Männer, Alter 20- 64 Jahre	Fettsäuren in Serum- Phospholipiden	Palmitinsäure Stearinsäure	Ø Ø	Palmitinsäure Stearinsäure	Ø Ø
(Woods <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	1049 Teilnehmer, 48,8% männlich	Fettsäuren in Plasma- Phospholipiden				SFA Ø
(Woods <i>et al.</i> 2003), Querschnittsstudie	1138 Teilnehmer, 54,3% männlich	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit FFQ				SFA Ø
(Nagel <i>et al.</i> 2003), eingebettete Fall- Kontroll-Studie	Fälle: 114 Männer, 220 Frauen Kontrollen: 456 Männer, 880 Frauen. Alter 35-65 (Frauen) und 40-65 (Männer)	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit food frequency questionnaire (FFQ)	SFA	Ø		
(Trak-Fellermeier <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	469 Männer, 333 Frauen, Alter 20- 64 Jahre	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit 3-Tage-Wiegeprotokoll	SFA	Ø	<u>Bei Frauen:</u> SFA <u>Bei Männern:</u> SFA	++ Ø

Ø p>0,10; Positive Assoziation: + p <0,10; ++ p < 0,05; +++ p < 0,01

Negative Assoziation: - p <0,10; -- p < 0,05; --- p < 0,01

Tab. A5: Assoziation zwischen einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable			
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest	
(Kompauer <i>et al.</i> 2005), Querschnittsstudie	739 Teilnehmer, 312 Frauen und 427 Männer, Alter 20- 64 Jahre	Fettsäuren in Serum- Phospholipiden	Palmitoleinsäure Ø Ölsäure Ø <i>trans</i> -C18:1 Ölsäure Ø	Ø Ø Ø Ø	Palmitoleinsäure Ø Ölsäure ++ <i>trans</i> -C18:1 Ø Ölsäure Ø	
(Hoff <i>et al.</i> 2005), Querschnittsstudie	325 Frauen, 243 Männer, Alter 18-81 Jahre	Fettsäuren in Erythrozytenmembran				
(Woods <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	1049 Teilnehmer, 48,8% männlich	Fettsäuren in Plasma- Phospholipiden				MUFA Ø <i>trans</i> -Fettsäuren Ø
(Woods <i>et al.</i> 2003), Querschnittsstudie	1138 Teilnehmer, 54,3% männlich	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit FFQ				MUFA Ø
(Nagel <i>et al.</i> 2003), eingebettete Fall- Kontroll-Studie	Fälle: 114 Männer, 220 Frauen Kontrollen: 456 Männer, 880 Frauen. Alter 35-65 (Frauen) und 40-65 (Männer)	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit food frequency questionnaire (FFQ)	Palmitoleinsäure Ø Ölsäure ++			
(Trak-Fellermeier <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	469 Männer, 333 Frauen, Alter 20- 64 Jahre	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit 3-Tage-Wiegeprotokoll	<u>Bei Frauen:</u> Palmitoleinsäure + Ölsäure ++ MUFA ++ <u>Bei Männern:</u> MUFA Ø	<u>Bei Frauen:</u> Palmitoleinsäure ++ Ölsäure ++ MUFA ++ <u>Bei Männern:</u> MUFA Ø		
(Heinrich <i>et al.</i> 2001), Querschnittsstudie	3872 Teilnehmer aus 8 ECRHS- Studienzentren	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit 7-Tage-Wiegeprotokoll			MUFA Ø MUFA ++	

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable		
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest
(Weiland <i>et al.</i> 1999), ökologische Studie	Kinder, Alter 13-14 Jahre aus 55 europäischen ISAAC- Studienzentren	Aufnahme von trans- Fettsäuren, erhoben mit Warenkörben der einzelnen Länder	<i>trans</i> -Fettsäuren +++		
Ø p>0,10;	Positive Assoziation: + p <0,10; ++ p < 0,05; +++ p < 0,01 Negative Assoziation: - p <0,10; -- p < 0,05; --- p < 0,01				

Tab. A6: Assoziation zwischen mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren (n-6 PUFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable		
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest
(Kompauer <i>et al.</i> 2005), Querschnittsstudie	739 Teilnehmer, 312 Frauen und 427 Männer, Alter 20- 64 Jahre	Fettsäuren in Serum- Phospholipiden	Linol-, $\gamma$ -Linolen-, Dihomo- $\gamma$ -Linolen- , Docosatetraen- und Docosapentaensäure alle $\emptyset$	Linol-, $\gamma$ -Linolen-, Dihomo- $\gamma$ -Linolen- , Docosatetraen-, Docosapentaen- und Arachidonsäure alle $\emptyset$	
(Hoff <i>et al.</i> 2005), Querschnittsstudie	325 Frauen, 243 Männer, Alter 18-81 Jahre	Fettsäuren in Erythrozytenmembran Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit drei 24-h-recalls	Linolsäure $\emptyset$ Arachidonsäure $\emptyset$ Linolsäure $\emptyset$ Arachidonsäure $\emptyset$	Linolsäure - Arachidonsäure $\emptyset$ Linolsäure $\emptyset$ Arachidonsäure $\emptyset$	
(Woods <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	1049 Teilnehmer, 48,8% männlich	Fettsäuren in Plasma- Phospholipiden			Linol-, $\gamma$ -Linolen-, Eicosadien-, Dihomo- $\gamma$ -Linolen-, Arachidon-, Docosatetraen-, Docosapentaensäure alle $\emptyset$ n-6 PUFA $\emptyset$
(Dunder <i>et al.</i> 2001), eingebettete Fall- Kontroll-Studie	231 Fall-Kontroll-Paare 1980: 124 Jungen, mittleres Alter 9,8 Jahre und 107 Mädchen, mittleres Alter 10,9 Jahre 154 Fall-Kontroll-Paare 1986	Fettsäuren in Serum- Cholesterinestern	Linolsäure $\emptyset$		

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable			
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest	
(Woods <i>et al.</i> 2003), Querschnittsstudie	1138 Teilnehmer, 54,3% männlich	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit FFQ			PUFA	Ø
(Nagel <i>et al.</i> 2003), eingebettete Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 114 Männer, 220 Frauen Kontrollen: 456 Männer, 880 Frauen. Alter 35-65 (Frauen) und 40-65 (Männer)	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit food frequency questionnaire (FFQ)	Linolsäure Arachidonsäure	Ø --		
(Trak-Fellermeier <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	469 Männer, 333 Frauen, Alter 20- 64 Jahre	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit 3-Tage-Wiegeprotokoll	<u>Bei Frauen:</u> Linolsäure Arachidonsäure PUFA <u>Bei Männern:</u> n-6 PUFA	Ø + Ø Ø	<u>Bei Frauen:</u> Linolsäure Arachidonsäure PUFA <u>Bei Männern:</u> n-6 PUFA	Ø Ø Ø Ø
(Wakai <i>et al.</i> 2001), Querschnittsstudie	1012 Frauen, Alter 22- 57 Jahre	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit FFQ	n6-PUFA	++		
(Heinrich <i>et al.</i> 2001), Querschnittsstudie	3872 Teilnehmer aus 8 ECRHS-Studienzentren	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit 7-Tage-Wiegeprotokoll			PUFA	Ø

Ø p>0,10; Positive Assoziation: + p <0,10; ++ p < 0,05; +++ p < 0,01  
 Negative Assoziation: - p <0,10; -- p < 0,05; --- p < 0,01

Tab. A7: Assoziation zwischen mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren (n-3 PUFA) und Heuschnupfen und Sensibilisierung: Überblick über bisher durchgeführte Studien

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable			
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest	
(Kompauer <i>et al.</i> 2005), Querschnittsstudie	739 Teilnehmer, 312 Frauen und 427 Männer, Alter 20- 64 Jahre	Fettsäuren in Serum- Phospholipiden	$\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen-, Docosapentaen- und Docosahexaensäure alle $\emptyset$	$\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen-, Docosapentaen- und Docosahexaensäure alle $\emptyset$		
(Hoff <i>et al.</i> 2005), Querschnittsstudie	325 Frauen, 243 Männer, Alter 18-81 Jahre	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit drei 24-h-recalls	$\alpha$ -Linolensäure EPA	- $\emptyset$	$\alpha$ -Linolensäure EPA	-- $\emptyset$
		Fettsäuren in Erythrozytenmembran	$\alpha$ -Linolensäure EPA	$\emptyset$ --	$\alpha$ -Linolensäure EPA	$\emptyset$ --
(Woods <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	1049 Teilnehmer, 48,8% männlich	Fettsäuren in Plasma- Phospholipiden			$\alpha$ -Linolen-, Eicosapentaen-, Docosapentaen- und Docosahexaensäure alle $\emptyset$	
(Mihirshahi <i>et al.</i> 2004), Interventionsstudie	376 Kinder, 18 Monate alt	Fettsäuren in Plasma- Phospholipiden			n3-PUFA n3-PUFA	$\emptyset$ $\emptyset$

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable		
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest
(Dunder <i>et al.</i> 2001), eingebettete Fall-Kontroll- Studie	231 Fall-Kontroll-Paare 1980: 124 Jungen, mittleres Alter 9,8 Jahre und 107 Mädchen, mittleres Alter 10,9 Jahre 154 Fall-Kontroll-Paare 1986	Fettsäuren in Serum- Cholesterinestern	EPA DHA	∅ ∅	
(Stoney <i>et al.</i> 2004), prospektive Kohortenstudie	224 Mütter und ihre Kinder	n-3 Fettsäuren in Muttermilch			<u>Alter 6 Monate:</u> EPA                    ++ Docosapentaensäure +++ DHA                    +++ (Nahrungsmittelallergene) <u>Alter 24 Monate:</u> EPA                    ∅ Docosapentaensäure +++ DHA                    +++ (Inhalationsallergene)
(Nagel <i>et al.</i> 2003), eingebettete Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 114 Männer, 220 Frauen Kontrollen: 456 Männer, 880 Frauen. Alter 35-65 (Frauen) und 40-65 (Männer)	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit food frequency questionnaire (FFQ)	α-Linolensäure EPA DHA	∅ - +++	

Autoren, Studientyp	Teilnehmer	Exposition	Zielvariable			
			Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis	Spezifisches IgE im Serum	Positive Reaktion im Pricktest	
(Woods <i>et al.</i> 2003), Querschnittsstudie	1138 Teilnehmer, 54,3% männlich	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit FFQ			Fisch	Ø
(Trak-Fellermeier <i>et al.</i> 2004), Querschnittsstudie	469 Männer, 333 Frauen, Alter 20- 64 Jahre	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit 3-Tage-Wiegeprotokoll	<u>Frauen:</u> $\alpha$ -Linolensäure	Ø	<u>Frauen:</u> $\alpha$ -Linolensäure	Ø
(Wakai <i>et al.</i> 2001), Querschnittsstudie	1012 Frauen, Alter 22- 57 Jahre	Fettaufnahme mit der Ernährung, erhoben mit FFQ	n3-PUFA	Ø		
(Huang <i>et al.</i> 2001), Querschnittsstudie	582 Jungen, 584 Mädchen, Alter 13- 17 Jahre	Ernährung, erhoben mit FFQ	Fisch	Ø		
(Nafstad <i>et al.</i> 2003),prospektive Kohortenstudie	2531	Einführung von Fisch im ersten Lebensjahr	Fisch	--		
(Mihirshahi <i>et al.</i> 2003), Interventionsstudie	543 Kinder, 18 Monate alt	Supplementierung mit Thunfischöl ab 6. Monat, Verwendung von Streichfetten und Ölen aus Rapsöl			n3-PUFA	Ø
(Peat <i>et al.</i> 2004), Interventionsstudie	518 Kinder, 3 Jahre alt	Supplementierung mit Thunfischöl ab 6. Monat, Verwendung von Streichfetten und Ölen aus Rapsöl			n3-PUFA	Ø

Ø p>0,10; Positive Assoziation: + p <0,10; ++ p < 0,05; +++ p < 0,01  
Negative Assoziation: - p <0,10; -- p < 0,05; --- p < 0,01

## n6/n3 HYPOTHESIS AND ALLERGIES: BIOLOGICALLY PLAUSIBLE, BUT NOT CONFIRMED\*

I. Kompauer<sup>1</sup>, H. Demmelmair<sup>2</sup>, B. Koletzko<sup>2</sup>, G. Bolte<sup>3</sup>, J. Linseisen<sup>4,5</sup>, J. Heinrich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GSF – National Research Center for Environment and Health, Institute of Epidemiology, Neuherberg, Germany

<sup>2</sup>Dr. von Haunersches Kinderspital, Division of Metabolic Disorders and Nutrition, Munich, Germany

<sup>3</sup>Bavarian Health and Food Safety Authority, Department of Environmental Health, Oberschleissheim, Germany

<sup>4</sup>Unit of Human Nutrition and Cancer Prevention, TU Munich, Germany

<sup>5</sup>Division of Clinical Epidemiology, German Cancer Research Centre, Heidelberg, Germany

**Abstract:** The dietary intake of certain fatty acids might contribute to the development of atopic diseases like allergic rhinitis and asthma. We investigated the association between the ratio of n-6 and n-3 fatty acids in serum phospholipids and hay fever or allergic sensitisation in adults. Data from a population based cross-sectional study on respiratory health including measurement of fatty acids in serum phospholipids of 740 adults between 20 and 64 years of age were analysed.

We could not find any significant association between n6/n3-ratio of fatty acids in serum phospholipids and hay fever or allergic sensitisation neither in the total population nor in the sub-population stratified by sex.

Since no previous study on fatty acid intake confirmed the n6/n3-ratio hypothesis and this study did not find any association between the n6/n3-ratio in serum-phospholipids and hay fever or allergic sensitisation, we conclude that the n6/n3-ratio hypothesis is not confirmed although biological plausible.

**Key words:** hay fever, allergic sensitisation, diet, ECRHS

### INTRODUCTION

In the last three decades western countries have witnessed increase in the prevalence of atopic diseases [1, 2]. Besides other environmental factors speculations on the contribution of the western diet to this increase have been made, in particular changes in the consumption of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. The increase in atopic diseases goes along with large changes in the consumption of fatty acids. While the dietary intake of vegetable oil-based products rich in the n-6 polyunsaturated fatty acid linoleic acid rose over the last decades, the intake of saturated and polyunsaturated n-3 fatty acids decreased [3]. Linoleic acid is a precursor of arachidonic acid which can be converted to

the proinflammatory eicosanoids leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). PGE<sub>2</sub> may shift the balance of T-helper cells from type 1 to type 2 and may thus lead to an enhanced production of immunoglobulin E (IgE) from B-cells [4, 5]. In contrast, eicosanoids derived from the n-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA) can down-regulate the production of PGE<sub>2</sub>.

It is hypothesised that the rise of the n6/n3-ratio in the diet results in an enhanced production of arachidonic-derived eicosanoids, while eicosanoids derived from eicosapentaenoic acid are produced in smaller quantities [6].

Although this hypothesis is popular - found in monographs [7] - and is investigated in some studies, supporting empirical evidence is still lacking. Since no substantial association between the ratio of ingested n-6 and n-3 fatty acids and atopic diseases was found in several studies [8-10], some authors concluded that data on dietary intake of fatty acids alone might be insufficient due to possible modification of the association by metabolism and genetic determinants.

Therefore we used the fatty acid composition of serum phospholipids as a marker of intake and subsequent metabolism to investigate the association between n6/n3-ratio, hay fever and allergic sensitisation in adults.

### METHODS

#### STUDY SUBJECTS

Present study draws sample from one of the two surveys conducted in Germany as part of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). This survey was conducted in adults aged 20-64 years in Erfurt 1991-92. Study design and population sampling are described in detail elsewhere [11, 12]. In brief, a total of 1282 participants answered the main questionnaire and from 1258 participants blood samples were drawn for analysis of specific and total IgE. Also, a serum sample was stored at -80 °C for later analyses. Additionally, a subset of the participants was asked to

\*This work was partly funded by German Research Association (Deutsche Forschungsgemeinschaft), research grants HEI 3294/1-1 and KO 912/8-1.

participate in a dietary survey, where they filled in three-day weighted records on their diet [8]. From this subset, unthawed serum samples were still available for 740 participants - 313 women and 427 men. For the present study, these samples were used for fatty acid assessment in their serum phospholipids.

#### QUESTIONNAIRE DATA AND BLOOD TESTS

Participants who answered "Yes" to the question: "Do you have nasal allergies, including hay fever?" were categorised as participants who suffered from hay fever. Allergic sensitisation to common aeroallergens (house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*, grass pollen, cat, *Cladosporium* and birch pollen, a local allergen in northern Europe) was assessed by specific serum IgE concentrations, using the Pharmacia CAP System. A subject with at least one specific IgE  $\geq 0.7$  kU/l was categorised as sensitised.

Because only 18 participants answered "yes" to the question "Have you ever had asthma", we did not analyse asthma as an outcome variable.

Ethics committee of the Medical School, Erfurt approved the study.

#### ANALYSIS OF FATTY ACIDS

Serum was kept frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis in 2003 and was never thawed before the measurement of fatty acids. Serum lipids were extracted with hexane/isopropanol (3:2). Phospholipids were isolated by thin layer chromatography and fatty acid methyl esters were obtained by acid catalysed trans-esterification in methanol. Methyl esters were extracted into hexane and frozen until analysis in a gas chromatograph [13]. In total, 36 fatty acids were measured and the results were expressed as percentage of the total fatty acids in serum phospholipids.

As n-6 fatty acids C18:2 n-6 (linoleic acid), C18:3 n-6 ( $\gamma$ -linolenic acid), C20:2 n-6, C20:3 n-6 (dihomo- $\gamma$ -linolenic acid), C20:4 n-6 (arachidonic acid), C22:2 n-6, C22:4 n-6 and C22:5 n-6 were summarised. C18:3 n-3 ( $\alpha$ -linolenic acid), C18:4 n-3, C20:3 n-3, C20:5 n-3 (eicosapentaenoic acid), C22:5 n-3 and C22:6 n-3 (docosahexaenoic acid) were summarised as n-3 fatty acids. Dividing the sum of n-6 over the sum of n-3 fatty acids assessed n6/n3-ratio.

#### STATISTICAL ANALYSIS

We applied logistic regression models to assess the association of allergic sensitisation or hay fever with the n6/n3-ratio of fatty acids in serum phospholipids. Odds ratios (OR) were adjusted for sex, age group, body mass index, education, smoking status and total energy intake. Additionally we conducted a sex-stratified analysis. We did not adjust for family history of atopy because this confounder showed no effect on the point estimates and many participants were not aware of the atopic status of their parents, who were born long before 1950. Linearity of the association between atopy and the n6/n3-ratio was tested with S plus version 6. SAS version 8.2 was used for all other calculations (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

Table 1 shows the basic characteristics of the study population included in this analysis. No statistically significant sex differences were observed in the prevalence of hay fever or allergic sensitisation (at least one specific IgE  $\geq 0.7$  kU/l). Neither the sum of n-6 fatty acids, nor the sum of n-3 fatty acids, nor the ratio of n-6 fatty acids/ n-3 fatty acids in serum phospholipids differed significantly between men and women.

The proportion of all n-6 fatty acids varied between 22.2% and 39.8% of total fatty acids and of all n-3 fatty acids between 2.9% and 13.9%. The range of the n6/n3-ratio was 2.02 to 10.55, cut-points of the quartiles were  $\leq 4.85$ ,  $\leq 5.79$  and  $\leq 6.78$  for the total study population,  $\leq 4.84$ ,  $\leq 5.72$  and  $\leq 6.77$  for women and  $\leq 4.89$ ,  $\leq 5.83$  and  $\leq 6.79$  for men.

No significant association between the n6/n3-ratio in serum phospholipids and hay fever or allergic sensitisation was observed, neither in the total analysed population, nor after stratification by sex (Table 2). In addition, there were no associations between the sum of all n-6 respectively all n-3 fatty acids and hay fever or allergic sensitisation (data not shown).

## DISCUSSION

In contrast to the hypothesis of Black and Sharpe [6] on positive association between n6/n3-ratio and atopic diseases, we did not find any association between the n6/n3-ratio of fatty acids in serum phospholipids and hay fever or allergic sensitisation in this group of adults.

Moreover, our data even indicated an inverse association in most cases, although not reaching statistical significance.

In a recently published study, Woods et al. also did not find any association between n6/n3-ratio in serum phospholipids and allergic sensitisation, assessed by skin prick test [9].

A few epidemiologic studies investigated the association between fatty acid intake and atopic diseases. A German EPIC substudy found non-significant inverse relationship between the n6/n3-ratio of dietary fatty acids, assessed by a food frequency questionnaire, and hay fever in adults [10]. Analysing dietary data of this study, Trak-Fellermeier et al. also did not find any association between n6/n3-ratio of dietary fatty acids and hay fever or allergic sensitisation in adults [8].

Other studies on association between fatty acid intake and hay fever and allergic sensitisation did not use the n6/n3-ratio, but assessed either fish [14, 15], margarine [16, 17], or n-6 or n-3 polyunsaturated fatty acid intake [18]. Although high fish intake is expected to decrease the n6/n3-ratio, a study conducted on teenagers in Taiwan failed to find association between fish intake and allergic rhinitis [14]. Wakai et al. also did not see a relationship between n-3 polyunsaturated fatty acid intake and allergic rhinitis in women, but they found positive association between n-6 polyunsaturated fatty acid intake and allergic rhinitis [18]. On the other hand, a Norwegian study reported a negative association between introduction of fish in the diet before the age of 12 months and allergic rhinitis

Table 1. Characteristics of the study population.

	Total (n = 739)	Women (n = 312)	Men (n = 427)
<b>Hay fever* (%)</b>	10.3	11.9	9.1
Allergic sensitisation † (%)	22.9	22.8	23.0
<b>Age (years) ‡</b>	41.5 ± 12.3	40.0 ± 12.0	42.7 ± 12.3
<b>Body mass index ‡</b>	25.5 ± 4.0	24.9 ± 4.4	25.9 ± 3.7
<b>Energy intake (kcal/d) ‡</b>	2225 ± 620	1837 ± 436	2509 ± 579
<b>Smoking status (%)</b>			
Never smokers	40.2	52.6	31.2
Exsmokers	27.7	19.5	33.7
Current smokers	32.1	27.9	35.1
<b>Educational level (%)</b>			
High	46.0	44.0	47.4
Medium	32.4	34.1	31.2
Low	21.6	21.9	21.4
<b>Fatty acids in serum-phospholipids</b>			
Sum n-6 § (%)	34.47 ± 2.35	34.66 ± 2.06	34.33 ± 2.54
Sum n-3    (%)	6.22 ± 1.43	6.25 ± 1.43	6.19 ± 1.44
N6/n3 ratio ¶	5.84 ± 1.42	5.85 ± 1.46	5.84 ± 1.39

\* defined as answering "yes" to the question "Do you have nasal allergies, including hay fever?"

† defined as at least one specific IgE ≥ 0.7 kU/l

‡ mean ± SD

§ sum n-6 fatty acids = (C18:2 n-6 + C18:3 n-6 + C20:2 n-6 + C20:3 n-6 + C20:4 n-6 + C22:2 n-6 + C22:4 n-6 + C22:5 n-6) / total fatty acids

|| sum n-3 fatty acids = (C18:3 n-3 + C18:4 n-3 + C20:3 n-3 + C20:5 n-3 + C22:5 n-3 + C22:6 n-3) / total fatty acids

¶ n6/n3-ratio = sum n-6 fatty acids / sum n-3 fatty acids

Table 2. Association between n6/n3-ratio in serum phospholipids and atopic outcomes in adults.

Atopic outcome	2nd Quartile*	OR (95% CI) 3rd Quartile*	4th Quartile*
<b>Total (n = 737)</b>			
<b>Hay fever †§</b>	0.57 (0.28-1.16)	0.63 (0.32-1.26)	0.67 (0.34-1.34)
<b>Allergic Sensitisation ‡§</b>	0.79 (0.47-1.32)	0.90 (0.54-1.49)	0.84 (0.50-1.40)
<b>Women (n = 311)</b>			
<b>Hay fever   </b>	1.12 (0.41-3.05)	0.47 (0.14-1.53)	0.80 (0.27-2.37)
<b>Allergic Sensitisation   </b>	1.20 (0.50-2.88)	0.72 (0.29-1.81)	1.46 (0.62-3.43)
<b>Men (n = 426)</b>			
<b>Hay fever   </b>	0.46 (0.16-1.31)	0.80 (0.33-1.96)	0.73 (0.29-1.84)
<b>Allergic Sensitisation   </b>	0.64 (0.33-1.22)	0.86 (0.46-1.62)	0.52 (0.26-1.02)

\* 1st quartile was set as the reference category

† defined as answering "yes" to the question "Do you have nasal allergies, including hay fever?"

‡ defined as at least one specific IgE ≥ 0.7 kU/l

§ adjusted for sex, age group (20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥60 years), education (low, middle, high), smoking status (never, ex, current), body mass index (continuous) and total energy intake (kcal/d, continuous)

|| adjusted for age group (20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥60 years), education (low, middle, high), smoking status (never, ex, current), body mass index (continuous) and total energy intake (kcal/d, continuous)

at the age of 4 years [15]. Presumably high amounts of fish should be eaten in very early ages to see the effects, which is not common in most other western countries.

A study on children in Leipzig, eastern Germany, reported a significantly higher frequency of hay fever in children, whose margarine consumption increased from 1989 to 1995/96, compared to children who ate equal or less margarine [16]. In a sex-stratified analysis Bolte et al. observed a positive association between consumption of margarine as spread and allergic sensitisation and rhinitis symptoms during the last 12 months in boys, but not in girls living in the state of Sachsen-Anhalt, eastern Germany [17].

Presumably the assessment of fatty acid intake by using a single food is too crude to draw conclusions on the role of the n6/n3-ratio for the development of hay fever or allergic sensitisation, where the food may be a marker for certain lifestyle. Because the positive associations between certain foods, namely fish and margarine were only seen in children, they might have an influence only in early years of life.

Summarising the results of our study and the results of other papers, there is no support for Black and Sharpe's hypothesis [6] that a high n6/n3-ratio indicates an increased risk for the development of atopic diseases.

We measured fatty acid concentrations in serum phospholipids as a biomarker for fatty acid intake within the recent past [19, 20] and for metabolism, because fatty acid concentration in serum phospholipids better reflects fatty acid availability in the body. We do not know the extent to which ingested fatty acids get metabolised in the body. There are some factors, which influence measured fatty acid biomarker level: for example genetic polymorphisms of elongase and desaturase enzymes or nutritional status [19].

It might be possible that long storage of serum samples has led to oxidation of the long chain polyunsaturated fatty acids. But to us it seems unlikely that predominantly n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids were damaged. Zeleniuch-Jacquotte et al. reported that storage of serum samples up to 12 years at -80 °C protected fatty acids in phospholipids against oxidation very well [21].

We used self-reported hay fever as outcome variable, which was not confirmed by a physician. Because allergic sensitisation, measured by analysis of specific IgE in serum showed similar associations with the n6/n3 fatty acid ratio in serum phospholipids, we do not think that self-reported diagnosis caused a strong bias.

Our study results should be interpreted with caution because of the cross-sectional nature of our study design.

Since no previous study on fatty acid intake confirmed the n6/n3-ratio hypothesis and this study did not find any association between the n6/n3-ratio in serum-phospholipids and hay fever or allergic sensitization in adults, we conclude that the n6/n3-ratio hypothesis is not justifiable although biological plausible.

#### Acknowledgements:

We thank Rebekka Topp for help applying generalized additive models and Vibhavendra Singh Raghuyamshi for editing the English of this paper.

#### REFERENCES

- Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E (1989) Changes in asthma prevalence : two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 64:1452-1456
- Anderson H, Butland B, Strachan D (1994) Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *Br Med J* 308:1600-1604
- Seaton A, Godden DJ, Brown K (1994) Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 49:171-174
- Black PN (1999) The prevalence of allergic disease and linoleic acid in the diet. *J Allergy Clin Immunol* 103:351-352
- Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, Lichtenstein A, Iso-lauri E (1999) Dietary fatty acids and allergy. *Ann Med* 31:282-287
- Black PN, Sharpe S (1997) Dietary fat and asthma : Is there a connection? *Eur Respir J* 10:6-12
- Weiss ST (1997) Diet as a risk factor for asthma. *Ciba found symp* 206:244-257
- Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B, Heinrich J (2004) Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* 23:575-582
- Woods RK, Raven JM, Walters EH, Abramson MJ, Thien FCK (2004) Fatty acid levels and risk of asthma in young adults. *Thorax* 59 :105-110
- Nagel G, Nieters A, Becker N, Linseisen J (2003) The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy* 58:1277-1284
- Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D (1994) The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 7:954-60
- Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Mag-nussen H (1996) Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 9(12):2541-2552
- Kolarovic L, Fournier NC (1986) A Comparison of Ex-traction Methods for the Isolation of Phospholipids from Biological Sources. *Anal Biochem* 156:244-250
- Huang SL, Lin KC, Pan WH (2001) Dietary factors asso-ciated with physician-diagnosed asthma and allergic rhini-tis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 31:259-264
- Nafstad P, Nystad W, Magnus P, Jaakkola JJ (2003) Asthma and Allergic Rhinitis at 4 Years of Age in Relation to Fish Consumption in Infancy. *J Asthma* 40(4):343-348
- von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U (1998) Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 351(9106):862-866
- Bolte G, Frye C, Hoelscher B, Meyer I, Wjst M, Heinrich J (2001) Margarine consumption and allergy in children. *Am J Respir Crit Care Med* 163(1): 277-279
- Wakai K, Okamoto K, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y (2001) Seasonal allergic rhinoconjunctivitis and fatty acid intake: a cross-sectional study in Japan. *Ann Epidemiol* 11:59-64
- Arab L (2003) Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr* 133:925S-932S
- Zeleniuch-Jacquotte A, Chajes V, van Kappel AL, Riboli E, Toniolo P (2000) Reliability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur J Clin Nutr* 54(5):367-372

21. Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH (1995) Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. *Am J Clin Nutr* 62:564-571

*Address for correspondence:*

Dr. Joachim Heinrich  
GSF-Institute of Epidemiology  
P. O. Box 1129  
D-85758 Neuherberg  
Tel. +49-89-3187 4150  
Fax +49-89-3187 3380  
Email: joachim.heinrich@gsf.de

*Received: August 2, 2004 / Accepted: August 16, 2004*

## Association of fatty acids in serum phospholipids with hay fever, specific and total immunoglobulin E

Iris Kompauer<sup>1</sup>, Hans Demmelmair<sup>2</sup>, Berthold Koletzko<sup>2</sup>, Gabriele Bolte<sup>3</sup>, Jakob Linseisen<sup>4,5</sup> and Joachim Heinrich<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>GSF – National Research Center for Environment and Health, Institute of Epidemiology, Neuherberg, Germany

<sup>2</sup>Dr von Haunersches Kinderspital, Division of Metabolic Disorders and Nutrition, Munich, Germany

<sup>3</sup>Bavarian Health and Food Safety Authority, Department of Environmental Health, Oberschleissheim, Germany

<sup>4</sup>Unit of Human Nutrition and Cancer Prevention, TU Munich, Germany

<sup>5</sup>Division of Clinical Epidemiology, German Cancer Research Centre, Heidelberg, Germany

(Received 19 August 2004 – Revised 17 November 2004 – Accepted 29 November 2004)

The dietary intake of certain fatty acids might contribute to the development of allergic diseases such as hay fever and asthma. We investigated the association between the concentrations of fifteen fatty acids in serum phospholipids, as a marker of dietary intake and metabolism, and hay fever, allergic sensitisation and total IgE in adults. Data from a population-based cross-sectional study on respiratory health, including the measurement of fatty acids in the serum phospholipids of 740 adults between 20 and 64 years of age, were analysed. Positive associations were found between hay fever and arachidonic acid, and allergic sensitisation and oleic acid. No other fatty acids showed any association with hay fever or allergic sensitisation. Elevated levels of total IgE were not related to fatty acids. Concentrations of long-chain *n*-3 fatty acids, *trans* fatty acids or saturated fatty acids in serum phospholipids were not associated with allergic diseases in adults in this study. The present result on the association between hay fever and arachidonic acid is consistent with current hypotheses but warrants further research.

**Allergic rhinitis: Sensitisation: Total IgE: Fatty acids: Phospholipids: European Community Respiratory Health Survey**

The causes underlying the rising prevalence of allergic diseases such as asthma and hay fever in developed countries over the past three decades are still unknown. Because this increase in allergic diseases has coincided with large changes in environmental factors like air pollution or nutrition, these factors may be linked to its aetiology. In particular, the altered consumption of long-chain PUFAs was suggested to be linked with the rising prevalence of allergic diseases. Over the past few decades, the consumption of the *n*-6 fatty acid linoleic acid (18:2*n*-6) and of *trans* fatty acids rose, whereas the consumption of polyunsaturated *n*-3 fatty acids and saturated fatty acids fell, in Western countries (Sanders, 2000; Simopoulos, 2002).

Linoleic acid is a precursor of arachidonic acid, which can be converted to the pro-inflammatory eicosanoids leukotriene B<sub>4</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub>. Prostaglandin E<sub>2</sub> may shift the balance of T-helper cells from type 1 to type 2 and may thus lead to an enhanced production of immunoglobulin E (IgE) from B-cells (Seaton *et al.* 1994; Black, 1999). In contrast, eicosanoids derived from the *n*-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA) can down regulate the production of prostaglandin E<sub>2</sub> (Kankaanpää *et al.* 1999). It has been hypothesised that an increased consumption of linoleic acid in the diet results in an enhanced production of arachidonic acid-derived eicosanoids, while eicosanoids derived

from EPA are produced in smaller quantities (Black & Sharpe, 1997).

*Trans* fatty acids in human nutrition are derived from the industrial process of the catalytic hydrogenation of vegetable oils for food manufacturing and appear in dairy fat because of ruminant activity (Larqu e *et al.* 2001; Mozaffarian *et al.* 2004). In Germany, 79% of *trans* fatty acids in 1995 were derived from natural animal sources (Hulshof *et al.* 1999), particularly butter (49.6%) and cheese (14.0%). A possible link between *trans* fatty acids and allergy is that they appear to impair the desaturation of linoleic acid and  $\alpha$ -linolenic acid to their long-chain derivatives (Koletzko, 1992; Decsi & Koletzko, 1995).

The hypotheses on the influence of altered fatty acid consumption on allergic diseases are an increase in the ratio of *n*-6:*n*-3 fatty acids, the contribution of single fatty acids and an altered fatty acid metabolism, for example a lack of  $\Delta$ -6 fatty acid desaturase.

No substantial association between the ratio of ingested *n*-6 and *n*-3 fatty acids and hay fever or sensitisation was found in two recently published studies (Nagel *et al.* 2003; Trak-Fellermeier *et al.* 2004). In a previous paper using these data, we reported no association between the *n*-6:*n*-3 ratio in serum phospholipids and hay fever or allergic sensitisation (Kompauer *et al.* 2004),

which is consistent with an Australian study on asthma and atopy (Woods *et al.* 2004). In this paper, we focus on the contribution of single fatty acids to hay fever, allergic sensitisation and the concentration of total IgE in serum, and use the concentration of fatty acids in serum phospholipids as a marker of intake and subsequent metabolism.

## Methods

### Study subjects

The present study is based on a sample from one of the two surveys conducted in Erfurt, East Germany as part of the European Community Respiratory Health Survey. This survey was conducted in adults aged 20–64 years in 1991–92. The study design and population sampling are described in detail elsewhere (Burney *et al.* 1994; Nowak *et al.* 1996). In brief, a total of 1282 participants answered the main questionnaire, and blood samples were drawn from 1258 participants for analysis of specific and total IgE. A serum sample was also stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for later analyses. Additionally, a subset of the participants was asked to participate in a dietary survey, for which they filled in 3 d weighted records on their diet (Trak-Fellermeier *et al.* 2004). From this subset, unfrozen serum samples were still available for 740 participants (313 women and 427 men). For the present study, these samples were used for the assessment of fatty acids in their serum phospholipids.

### Questionnaire data and blood tests

Participants who answered 'Yes' to the question 'Do you have nasal allergies, including hay fever?' were categorised as participants who suffered from hay fever. Therefore subjects with both seasonal and perennial allergic rhinitis were included as 'hay fever' subjects as in other European Community Respiratory Health Survey papers.

Allergic sensitisation to common aeroallergens (house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*, grass pollen, cat, *Cladosporium* and birch pollen as a local allergen in northern Europe) was assessed by specific serum IgE measurement, using the Pharmacia CAP System (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden). Subjects with at least one specific IgE  $\geq 0.7$  kU/l was categorised as sensitised. We did not analyse asthma as an outcome variable, because only eighteen participants answered 'Yes' to the question 'Have you ever had asthma?'

The Ethics Committee of the Medical School, Erfurt, East Germany approved the study.

### Analysis of fatty acids

Serum was kept frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis in 2003 and was never thawed before measurement of fatty acids. Serum lipids were extracted with hexane–isopropanol (3:2 v/v). Phospholipids were isolated by TLC: phospholipids, triglycerides, cholesterol esters and nonesterified fatty acids were isolated by development of the plates in *n*-heptane–diisopropylether–glacial acetic acid (60:40:3, v/v/v) and fatty acid methyl esters were obtained by acid-catalysed trans-esterification in methanol. Methyl esters were extracted into hexane and frozen until analysis in a gas chromatograph: Hewlett Packard 5890 series II gas chromatograph (Hewlett Packard, Waldbronn, Germany) (Kolarovic & Fournier, 1986). In total, thirty-six fatty acids were measured, and the results were

expressed as percentages of the total fatty acids in serum phospholipids.

### Statistical analysis

From all thirty-six fatty acids analysed, we chose fifteen to assess the association with hay fever and allergic sensitisation, and eight to assess the association with total IgE in serum. We selected palmitic and stearic acids as a marker of saturated fatty acids in serum phospholipids. The monounsaturated fatty acids palmitoleic acid, oleic acid and *trans*-18:1 (*trans* 9, *trans* 11 combined) were chosen because they were associated with hay fever and allergic sensitisation in other studies (Weiland *et al.* 1999; Nagel *et al.* 2003; Trak-Fellermeier *et al.* 2004). Linoleic acid and its desaturation and elongation products were chosen because eicosanoids derived from the *n*-6 fatty acid arachidonic acid might promote allergic diseases, whereas eicosanoids derived from the *n*-3 fatty acid EPA might have a beneficial effect. All fatty acid values were normally distributed except for EPA, from which we extracted the square root to reach normal distribution.

Differences in the prevalence of allergic sensitisation or hay fever between women and men were assessed by the  $\chi^2$  test. The association between the concentration of certain fatty acids in serum phospholipids and allergic sensitisation or hay fever was assessed by using logistic regression models. Fatty acid values were divided into quartiles. Odds ratios were adjusted for sex, age group, BMI, education, smoking status and total energy intake. Additionally, we conducted a sex-stratified analysis for certain fatty acids as a sensitivity analysis.

Differences in total IgE in serum between the sexes were assessed using the Wilcoxon test. Because IgE values differed significantly between sexes, we applied only sex-stratified analyses. Values of total IgE were strongly skewed to the right and were therefore log-transformed to normalise the distribution. The association between total IgE and fatty acids was expressed as means ratios with 95% CI. Means ratios were adjusted for age group, BMI, education, smoking status and total energy intake.

We did not adjust for a family history of atopy because this confounder showed no effect on the point estimates, and many participants were not aware of the atopic status of their parents, who were born long before 1950.

SAS version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for all calculations.

## Results

Table 1 shows the basic characteristics of the study population included in this analysis. No statistically significant sex differences were observed in the prevalence of hay fever or allergic sensitisation assessed as at least one specific IgE  $\geq 0.7$  kU/l.

Total IgE in serum differed significantly between the sexes ( $P < 0.0001$ ) with a geometric mean of 28.7 (95% CI 24.5, 33.5) kU/l in women and 50.8 (95% CI 44.4, 58.1) kU/l in men.

The largest proportion of fatty acids in the serum phospholipids were saturated (43.9%), followed by *n*-6 polyunsaturated (34.5%), monounsaturated (14.3%) and *n*-3 polyunsaturated (6.2%) fatty acids (Table 2).

Concerning the concentrations of single fatty acids, palmitic acid 16:0 formed the largest proportion, with 26.9%, followed

**Table 1.** Characteristics of the study population

	Total (n 739)		Women (n 312)		Men (n 427)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Hay fever* (%)		10.3		11.9		9.1
Allergic sensitisation† (%)		22.9		22.8		23.0
Age (years)	41.5	12.3	40.0	12.0	42.7	12.3
BMI	25.5	4.0	24.9	4.4	25.9	3.7
Energy intake (kcal/d)	2225	620	1837	436	2509	579
Smoking status (%)						
Never smokers		40.2		52.6		31.2
Ex-smokers		27.7		19.5		33.7
Current smokers		32.1		27.9		35.1
Educational level (%)						
High		46.0		44.0		47.4
Medium		32.4		34.1		31.2
Low		21.6		21.9		21.4

\* Defined as answering 'Yes' to the question 'Do you have nasal allergies, including hay fever?'

† Defined as at least one specific IgE  $\geq$  0.7 kU/l.

by linoleic acid 18:2n-6 (20.2%), arachidonic acid 20:4n-6 (9.6%) and oleic acid 18:1n-9 (9.5%) as shown in Table 2.

Table 3 shows adjusted odds ratios and corresponding 95% CI for the association between the fifteen selected fatty acids in serum phospholipids and hay fever in the total population. Arachidonic acid showed the strongest association with hay fever. Odds ratios were 3.85 (95% CI 1.67, 8.88) for the second, 2.54 (95% CI 1.05, 6.11) for the third and 3.27 (95% CI 1.39, 7.69) for the fourth quartile (Table 3). Similar associations were found for both sexes when the data were analysed in a sex-specific manner (unpublished results). We also observed a

tendency for a positive association between docosahexaenoic acid and hay fever, but this was not significant.

Table 4 shows adjusted odds ratios and corresponding 95% CI for the association between the fifteen selected fatty acids in serum phospholipids and allergic sensitisation in the total population. Oleic acid was positively associated with allergic sensitisation, but this was only significant in the third quartile with an odds ratio 2.03 (95% CI 1.20, 3.43).

No consistent association was observed between the other measured fatty acids in serum phospholipids and allergic rhinitis or sensitisation (Tables 3 and 4).

**Table 2.** Fatty acid composition (%) in serum phospholipids of 739 adults

Fatty acid	Total (n 739)		Women (n 312)		Men (n 427)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Saturated</b>						
Palmitic acid (16:0)	26.86	1.72	27.33	1.64	26.52	1.70
Stearic acid (18:0)	13.42	1.36	13.05	1.48	13.70	1.20
Sum of saturated fatty acids*	43.88	1.63	43.82	1.04	43.93	1.95
<b>Monounsaturated</b>						
Palmitoleic acid (16:1n-7)	0.53	0.23	0.50	0.19	0.55	0.25
Oleic acid (18:1n-9)	9.48	1.27	9.32	1.06	9.60	1.40
trans-18:1	0.36	0.15	0.36	0.14	0.35	0.16
Sum of monounsaturated fatty acids†	14.29	1.49	14.01	1.18	14.49	1.65
<b>n-6 Series polyunsaturated</b>						
Linoleic acid (18:2n-6)	20.23	2.69	20.51	2.62	20.03	2.73
γ-Linolenic acid (18:3n-6)	0.10	0.04	0.09	0.04	0.11	0.04
Dihomo-γ-linolenic acid (20:3n-6)	2.87	0.59	2.93	2.86	2.82	2.76
Arachidonic acid (20:4n-6)	9.61	1.50	9.44	1.43	9.73	1.55
Adrenic acid (22:4n-6)	0.34	0.07	0.32	0.06	0.35	0.07
n-6-Docosapentaenoic acid (22:5n-6)	0.24	0.14	0.26	0.12	0.22	0.20
Sum of n-6 fatty acids‡	34.47	2.35	34.66	2.06	34.33	2.54
<b>n-3 Series polyunsaturated</b>						
α-Linolenic acid (18:3n-3)	0.18	0.06	0.19	0.06	0.18	0.06
Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)	1.09	0.59	1.03	0.59	1.13	0.59
n-3-Docosapentaenoic acid (22:5n-3)	0.96	0.21	0.84	0.21	1.04	0.17
Docosahexaenoic acid (22:6n-3)	3.85	0.93	4.05	0.91	3.71	0.93
Sum of n-3 fatty acids§	6.22	1.43	6.25	1.43	6.19	1.44

\* Sum of saturated fatty acids 14:0 + 16:0 + 18:0 + 20:0 + 22:0 + 24:0.

† Sum of monounsaturated fatty acids 16:1n-7 + 18:1n-7 + 18:1n-9 + 20:1n-9 + 22:1n-9 + 24:1n-9.

‡ Sum of n-6 fatty acids (18:2n-6 + 18:3n-6 + 20:2n-6 + 20:3n-6 + 20:4n-6 + 22:2n-6 + 22:4n-6 + 22:5n-6) divided by total fatty acids.

§ Sum of n-3 fatty acids (18:3n-3 + 18:4n-3 + 20:3n-3 + 20:5n-3 + 22:5n-3 + 22:6n-3) divided by total fatty acids.

**Table 3.** Adjusted odds ratios and corresponding 95% CI for the association between selected fatty acids in serum phospholipids (%) and hay fever\* (*n* 737)

	Adjusted odds ratio (95% CI)†		
	2nd quartile‡	3rd quartile‡	4th quartile‡
<b>Fatty acid</b>			
<b>Saturated</b>			
Palmitic acid (16:0)	0.84 (0.43–1.63)	0.63 (0.31–1.28)	0.60 (0.29–1.25)
Stearic acid (18:0)	1.23 (0.61–2.48)	0.96 (0.44–2.08)	1.48 (0.72–3.04)
<b>Monounsaturated</b>			
Palmitoleic acid (16:1 <i>n</i> -7)	0.80 (0.41–1.55)	0.75 (0.38–1.48)	0.78 (0.38–1.59)
Oleic acid (18:1 <i>n</i> -9)	1.62 (0.85–3.10)	0.95 (0.47–1.91)	0.73 (0.33–1.60)
<i>trans</i> -18:1	0.89 (0.43–1.84)	1.56 (0.81–3.01)	0.77 (0.36–1.63)
<b><i>n</i>-6 Series polyunsaturated</b>			
Linoleic acid (18:2 <i>n</i> -6)	0.64 (0.29–1.37)	0.91 (0.44–1.87)	1.33 (0.66–2.67)
γ-Linolenic acid (18:3 <i>n</i> -6)	1.24 (0.63–2.45)	0.94 (0.45–1.97)	1.41 (0.67–2.98)
Dihomo-γ-linolenic acid (20:3 <i>n</i> -6)	0.92 (0.45–1.86)	1.19 (0.60–2.34)	1.25 (0.61–2.55)
Arachidonic acid (20:4 <i>n</i> -6)	3.85 (1.67–8.88)	2.54 (1.05–6.11)	3.27 (1.39–7.69)
Docosatetraenoic acid (22:4 <i>n</i> -6)	1.01 (0.51–2.00)	1.00 (0.50–2.00)	1.04 (0.51–2.11)
<i>n</i> -6-Docosapentaenoic acid (22:5 <i>n</i> -6)	1.57 (0.79–3.11)	1.09 (0.53–2.26)	0.99 (0.47–2.09)
<b><i>n</i>-3 Series polyunsaturated</b>			
α-Linolenic acid (18:3 <i>n</i> -3)	0.86 (0.44–1.69)	1.07 (0.56–2.05)	0.60 (0.29–1.25)
Eicosapentaenoic acid (20:5 <i>n</i> -3)	0.89 (0.43–1.84)	1.22 (0.61–2.43)	1.33 (0.65–2.71)
<i>n</i> -3-Docosapentaenoic acid (22:5 <i>n</i> -3)	0.96 (0.46–1.99)	1.17 (0.54–2.54)	1.25 (0.57–2.72)
Docosahexaenoic acid (22:6 <i>n</i> -3)	2.07 (1.00–4.29)	1.30 (0.60–2.82)	1.92 (0.90–4.10)

\* Defined as answering 'Yes' to the question 'Do you have nasal allergies, including hay fever?'

† Adjusted for age group (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, ≥60 years), sex, education (low, middle, high), smoking status (never, ex, current), BMI (continuous) and total energy intake (kcal/d, continuous).

‡ The first quartile was set as the reference category.

Neither oleic acid (18:1*n*-9) nor linoleic acid (18:2*n*-6), dihomo-γ-linolenic acid (20:3*n*-6), arachidonic acid (20:4*n*-6), docosatetraenoic acid (22:4*n*-6), α-linolenic acid (18:3*n*-3), EPA (20:5*n*-3) or *trans*-18:1 showed any relationship with the concentration of total IgE in serum (unpublished results).

## Discussion

### *n*-6 Fatty acids

We found a positive association between arachidonic acid in serum phospholipids and hay fever, but these results were not reflected in the association between arachidonic acid and allergic

**Table 4.** Adjusted odds ratios and corresponding 95% CI for the association between selected fatty acids in serum phospholipids (%) and allergic sensitisation\* (*n* 737)

	Adjusted odds ratios (95% CI)†		
	2nd quartile‡	3rd quartile‡	4th quartile‡
<b>Fatty acid</b>			
<b>Saturated</b>			
Palmitic acid (16:0)	0.64 (0.38–1.08)	1.11 (0.68–1.79)	0.75 (0.44–1.27)
Stearic acid (18:0)	0.92 (0.55–1.52)	0.96 (0.57–1.60)	0.76 (0.44–1.31)
<b>Monounsaturated</b>			
Palmitoleic acid (16:1 <i>n</i> -7)	1.21 (0.73–2.01)	1.25 (0.75–2.08)	1.29 (0.76–2.18)
Oleic acid (18:1 <i>n</i> -9)	1.65 (0.97–2.83)	2.03 (1.20–3.43)	1.70 (0.98–2.92)
<i>trans</i> -18:1	0.98 (0.60–1.61)	1.11 (0.68–1.80)	0.67 (0.40–1.13)
<b><i>n</i>-6 Series polyunsaturated</b>			
Linoleic acid (18:2 <i>n</i> -6)	1.05 (0.63–1.75)	1.29 (0.78–2.15)	0.99 (0.58–1.69)
γ-Linolenic acid (18:3 <i>n</i> -6)	1.03 (0.62–1.72)	1.65 (0.99–2.74)	1.27 (0.73–2.19)
Dihomo-γ-linolenic acid (20:3 <i>n</i> -6)	1.31 (0.80–2.12)	0.81 (0.48–1.36)	1.02 (0.61–1.72)
Arachidonic acid (20:4 <i>n</i> -6)	0.99 (0.59–1.66)	1.19 (0.71–1.97)	1.14 (0.68–1.89)
Docosatetraenoic acid (22:4 <i>n</i> -6)	0.85 (0.51–1.40)	0.99 (0.61–1.62)	0.87 (0.52–1.45)
<i>n</i> -6-Docosapentaenoic acid (22:5 <i>n</i> -6)	1.36 (0.83–2.23)	0.92 (0.55–1.56)	1.10 (0.65–1.86)
<b><i>n</i>-3 Series polyunsaturated</b>			
α-Linolenic acid (18:3 <i>n</i> -3)	0.90 (0.54–1.48)	1.10 (0.68–1.79)	1.01 (0.61–1.68)
Eicosapentaenoic acid (20:5 <i>n</i> -3)	1.13 (0.68–1.88)	1.29 (0.78–2.15)	1.51 (0.90–2.55)
<i>n</i> -3-Docosapentaenoic acid (22:5 <i>n</i> -3)	0.96 (0.57–1.63)	1.07 (0.61–1.87)	1.21 (0.68–2.12)
Docosahexaenoic acid (22:6 <i>n</i> -3)	1.42 (0.86–2.33)	1.04 (0.62–1.76)	1.50 (0.89–2.52)

\* Defined as at least one specific IgE ≥ 0.7 kU/l.

† Adjusted for age group (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, ≥60 years), sex, education (low, middle, high), smoking status (never, ex, current), BMI (continuous) and total energy intake (kcal/d, continuous).

‡ The first quartile was set as the reference category.

sensitisation. Hay fever was self-reported, and individuals might be sensitised against allergens other than the five we had measured, which might have caused misclassification, but to us this seems unlikely. Although sensitisation reflects the susceptibility of an individual to develop allergic diseases, hay fever is the clinical outcome of the disease. Arachidonic acid might be an important factor in the clinical manifestation of allergic diseases such as hay fever.

Woods *et al.* (2004) did not observe any association between atopy, as assessed by a skin-prick test or several outcome variables for asthma, and arachidonic acid content in serum phospholipids in adults. Interestingly, they observed a positive association between asthma and dihomo- $\gamma$ -linolenic, the direct precursor of arachidonic acid, but no association with atopy. The authors applied linear regression models, whereas we applied logistic regression models because the association between hay fever and arachidonic acid was not linear in our study.

Two studies conducted on children did not find significantly elevated arachidonic acid levels in serum or plasma phospholipids, respectively, in atopic and healthy children (Leichenring *et al.* 1995; Yu & Björkstén, 1998). Leichenring *et al.* (1995) even found a significantly lower proportion of arachidonic acid in the plasma cholesterol esters of children with atopic bronchial asthma. However, only 45 (Yu & Björkstén, 1998) and 27 (Leichenring *et al.* 1995) participants were included in the two studies. Analysing the dietary data of this study, Trak-Fellermeier *et al.* (2004) did not find an association between arachidonic acid intake and hay fever in adults. In a European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) substudy conducted in Germany, Nagel *et al.* (2003) observed a falling tendency towards an adult onset of the clinical symptoms of hay fever from the first to the fourth quartile of arachidonic acid intake. Thus, published results on the association between hay fever and arachidonic acid in serum phospholipids, as well as arachidonic acid intake, are not consistent.

In the present study, the arachidonic acid concentration in serum phospholipids was 9.6%, which was nearly half that of linoleic acid, at 20.2%. While less than 300 mg arachidonic acid per day is consumed in the human diet, a typical Western diet provides 10–15 g of linoleic acid per day (Calder & Miles, 2000). In general, the composition of fatty acids in serum phospholipids shows a pattern different from that of other fat moieties in the blood (triacylglycerols, cholesterol esters). Due to the metabolic handling, serum phospholipids have recently been established, and are widely used, as biomarkers of fatty acid intake. However, it does not reflect fatty acid proportions as found in a typical Western diet.

One might speculate that the low-point estimate in the first quartile might be an indicator of metabolic protection. Individuals with the lowest concentrations of arachidonic acid in their serum phospholipids might have metabolic features that inhibit the synthesis or enrichment of arachidonic acid in the serum phospholipids. Another possible explanation is that arachidonic acid is a marker of inflammation, although this seems unlikely to us, because only 10% of the population are affected by hay fever, but the risk of this disease is high in the second to fourth quartile, which applies 75% of the population. Nevertheless, our findings might be due to chance.

These results, showing a positive association between hay fever and arachidonic acid in serum phospholipids, are in accordance with the underlying hypothesis, because a higher availability of

arachidonic acid might promote the production of inflammatory mediators that play an important role in allergic diseases. Therefore, the relationship between arachidonic acid concentration in the serum lipids and allergic diseases deserves further investigation.

In the present study, we did not find an association between the linoleic acid concentration of serum phospholipids and allergic diseases in adults, which is in accordance with the results of Woods *et al.* (2004). Studies on the association between the dietary intake of linoleic acid and adult-onset hay fever (Nagel *et al.* 2003) or atopic diseases in adults (Trak-Fellermeier *et al.* 2004) also did not find a significant relationship.

Neither the precursors of arachidonic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and dihomo- $\gamma$ -linolenic acid, nor the elongation and desaturation products adrenic acid and *n*-6 docosapentaenoic acid, showed any association with hay fever, sensitisation or total IgE in serum in the present study.

### *n*-3 Fatty acids

In our study EPA and *n*-3 docosapentaenoic acid showed no association with hay fever or allergic sensitisation, which is consistent with the results of Woods *et al.* (2004) on atopy. Nagel *et al.* (2003) did not find an association between the overall intake of *n*-3 PUFA and adult-onset hay fever, but these authors reported a negative association between EPA intake and hay fever. It is hypothesised that a high intake of *n*-3 fatty acids, especially EPA, leads to a partial replacement of arachidonic acid in the cell membranes by EPA. This results in a suppressed production of arachidonic acid-derived pro-inflammatory eicosanoids such as 4-series leukotrienes (Calder, 2003). Wakai *et al.* (2001) found a positive association between the dietary intake of *n*-6 PUFA, but no association between the dietary intake of *n*-3 PUFA, and symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in women.

Because fatty fish and fish oils are rich in EPA and docosahexaenoic acid, numerous epidemiological and clinical studies have been conducted on the association between fish intake or fish oil supplementation and asthma. Clinical trials on fish-oil supplementation for patients with asthma showed little evidence for a beneficial effect of marine fatty acids on asthma (Woods *et al.* 2003). Epidemiological studies on the association between asthma and fish consumption show inconsistent results, and studies on the association between hay fever and fish consumption are rare. A study conducted on teenagers in Taiwan failed to find an association between fish intake and allergic rhinitis (Huang *et al.* 2001). On the other hand, a Norwegian study reported a negative association between the introduction of fish into the diet before the age of 12 months and allergic rhinitis at the age of 4 years (Nafstad *et al.* 2003). Because sensitisation to allergens occurs early in life (Jones *et al.* 1996), fish might have to be included in the maternal diet or be eaten at a very early age to induce effects, a situation that is not common in most other Western countries.

Another reason for the lack of association between EPA or docosahexaenoic acid could be that the dietary intake of fish and fish products was very low in the present study population. Fifty-four per cent of the study population did not report any fish intake in their dietary records. For the participants who ate fish, the mean intake was 40 g/d and the median intake 32 g/d, and only 6% reported an intake of more than 100 g fish and fish products a day. Therefore, the intake and consequently concentration of EPA and docosahexaenoic acid in phospholipids might be too low for any effect to be seen.

We observed no association between  $\alpha$ -linolenic acid concentration in serum phospholipids and hay fever or allergic sensitisation, which is consistent with the results of Woods *et al.* (2004) and data on the dietary intake of  $\alpha$ -linolenic acid (Nagel *et al.* 2003; Trak-Fellermeier *et al.* 2004).

#### Monounsaturated fatty acids

Two recently published studies reported a positive association between the dietary intake of oleic acid and adult-onset hay fever in adults (Nagel *et al.* 2003) and allergic sensitisation and hay fever in females (Trak-Fellermeier *et al.* 2004). This is consistent with the results of Heinrich *et al.* (2001), who observed a positive association between the energy-adjusted intake of monounsaturated fatty acids and the prevalence of allergic sensitisation in Europe, and our findings on the association between allergic sensitisation and oleic acid concentration in serum phospholipids.

Conversely, Woods *et al.* (2004) did not see any association between allergic sensitisation, as assessed by a skin-prick test, and oleic acid concentration in serum phospholipids. Nagel *et al.* (2003) speculated that a high intake of oleic acid is concomitant with a high intake of *trans*-fatty acids, because they appear in the same foods.

In an ecological study, Weiland *et al.* (1999) observed a positive association between the dietary intake of *trans* fatty acids and the prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children aged 13–14 years in fourteen European countries. In the present study on adults, we have not found any association between the intake of monounsaturated *trans*-18:1 and hay fever or allergic sensitisation. However, we could not separate both isomers of *trans*-18:1, elaidic acid (9*trans*-18:1), which is the predominant *trans* isomer in partially hydrogenated vegetable oil, and vaccenic acid (11*trans*-18:1), which is predominant in ruminant fat.

In Germany, *trans* fatty acid intake is low compared with that of other Western countries, and 79% of *trans* fatty acids in 1995/96 were derived from milk and ruminant fat, which is the highest proportion in Western Europe (Hulshof *et al.* 1999). In the Norwegian diet only 28% (Hulshof *et al.* 1999), and in the American diet only 5%, of *trans* fatty acids are derived from animal fat, the remaining 95% coming from partially hydrogenated vegetable oils (Semma, 2002). In their ecological study, Weiland *et al.* (1999) observed a stronger positive association between asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children and *trans* fatty acid intake when they restricted their analysis to foods that contained predominantly partially hydrogenated oils. Several studies on coronary heart disease have also found a positive association with the dietary intake of *trans* fatty acids from partially hydrogenated vegetable oils, but not with *trans* fatty acids occurring in milk and ruminant fat (Meijer *et al.* 2001).

One might speculate that only elaidic acid has an influence on atopic diseases, although there is no clear biological explanation for different effects of elaidic and vaccenic acid (Meijer *et al.* 2001). Elaidic acid is contained in fast food and baked products such as cake and biscuits, so the intake of this *trans* fatty acid might also be an indicator of a certain lifestyle.

#### Fatty acids and total immunoglobulin E

To assess the association between fatty acids and total IgE in serum, the eight fatty acids oleic acid (18:1*n*-9), linoleic acid

(18:2*n*-6), dihomo- $\gamma$ -linolenic acid (20:3*n*-6), arachidonic acid (20:4*n*-6), docosatetraenoic acid (22:4*n*-6),  $\alpha$ -linolenic acid (18:3*n*-3), EPA (20:5*n*-3) and *trans*-18:1 were considered. None showed any influence on the concentration of total IgE in serum. This is consistent with the interim results of an Australian study on *n*-3 fatty acid supplementation in infants. Mihrshahi *et al.* (2003) found no difference in the level of total IgE in serum between infants who received *n*-3 fatty acid supplementation in the first 18 months of life and those who did not. Yu & Björkstén (1998) reported lower concentrations of EPA in the serum phospholipids of children with a total IgE above the median and higher concentrations of 20:2*n*-6. However, the biological function of this minor fatty acid is unknown (Yu & Björkstén, 1999). To our knowledge, no other studies have yet been published on the association between fatty acids and total IgE.

We measured fatty acid concentrations in serum phospholipids as a biomarker of recent fatty acid intake (Ma *et al.* 1995; Arab, 2003) and of metabolism, because fatty acid concentrations in the serum phospholipids better reflect fatty acid availability in the body. It has been nicely shown in intervention studies administering *n*-3 PUFA that its content increased in plasma phospholipids in a time- and dose-dependent manner and was followed by an enrichment in the white and red blood cells (von Schacky *et al.* 1985; Gibney & Hunter, 1993; Kew *et al.* 2004). Although less distinct, this is also observable after high dosages of *n*-6 polyunsaturated and monounsaturated fatty acids.

We do not know the extent to which ingested fatty acids get metabolised in the body. There are some factors that influence the measured fatty acid biomarker level, for example genetic polymorphisms of elongase and desaturase enzymes, and nutritional status (Arab, 2003).

It might be possible that the long-term storage of serum samples has led to the oxidation of the long-chain PUFA. To the present authors, however, it seems unlikely that predominantly *n*-3 or *n*-6 PUFA were damaged. Zeleniuch-Jacquotte *et al.* (2000) reported that the storage of serum samples for up to 12 years at  $-80^{\circ}\text{C}$  protected the fatty acids in phospholipids against oxidation very well.

We used self-reported hay fever as an outcome variable, but this was not confirmed by a physician. Because allergic sensitisation, measured by the analysis of specific IgE in serum, showed similar associations with most fatty acids in serum phospholipids, we do not think that the self-reported diagnosis caused a strong bias.

The results of the present study should be interpreted with caution because of the cross-sectional nature of our study design, which does not establish a relationship between cause and effect. Furthermore, the power of our study is questionable and could be criticised. We conducted a secondary analysis with a relatively high number of participants, but by categorising the fatty acid values into quartiles, information is lost. Owing to the inconsistent results on the association between fatty acids and allergic diseases in studies conducted so far, we think this topic warrants further investigation.

#### Acknowledgement

This work was partly funded by the German Research Association (Deutsche Forschungsgemeinschaft) research grants HEI 3294/1-1 and KO 912/8-1.

## References

- Arab L (2003) Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr* **133**, 925S–932S.
- Black PN (1999) The prevalence of allergic disease and linoleic acid in the diet. *J Allergy Clin Immunol* **103**, 351–352.
- Black PN & Sharpe S (1997) Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* **10**, 6–12.
- Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S & Jarvis D (1994) The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* **7**, 954–960.
- Calder PC (2003) N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* **38**, 343–352.
- Calder PC & Miles EA (2000) Fatty acids and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol* **13**, Suppl., 29–36.
- Decsi T & Koletzko B (1995) Do trans fatty acids impair linoleic acid metabolism in children? *Ann Nutr Metab* **39**, 36–41.
- Gibney MJ & Hunter B (1993) The effects of short- and long-term supplementation with fish oil on the incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids into cells of the immune system in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* **47**, 255–259.
- Heinrich J, Hoelscher B, Bolte G & Winkler G (2001) Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J* **17**, 395–402.
- Huang SL, Lin KC & Pan WH (2001) Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy* **31**, 259–264.
- Hulshof KFAM, van Erp-Baart MA, Anttolainen M *et al.* (1999) Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSAIR study. *Eur J Clin Nutr* **53**, 143–157.
- Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN & Warner JA (1996) Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* **7**, 109–116.
- Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, Lichtenstein A & Isolauri E (1999) Dietary fatty acids and allergy. *Ann Med* **31**, 282–287.
- Kew S, Mesa MD, Tricon S, Buckley R, Minihane AM & Yaquob P (2004) Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* **79**, 674–681.
- Kolarovic L & Fournier NC (1986) A comparison of extraction methods for the isolation of phospholipids from biological sources. *Anal Biochem* **156**, 244–250.
- Koletzko B (1992) Trans fatty acids may impair biosynthesis of long chain polyunsaturates and growth in man. *Acta Paediatr* **81**, 302–306.
- Kompauer I, Demmelmair H, Koletzko B, Bolte G, Linseisen J & Heinrich J (2004) N6/n3 hypothesis and allergies: biologically plausible, but not confirmed. *Eur J Med Res* **9**, 378–382.
- Larqué E, Zamora S & Gil A (2001) Dietary trans fatty acids in early life: a review. *Early Hum Dev* **65**, Suppl., S31–S41.
- Leichenring M, Kochsiek U & Paul K (1995) (n-6)-Fatty acids in plasma lipids of children with atopic bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* **6**, 209–212.
- Ma J, Folsom AR, Shahar E & Eckfeldt JH (1995) Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. *Am J Clin Nutr* **62**, 564–571.
- Meijer GW, van Tol A, van Berkel TJC & Weststrate JA (2001) Effect of dietary elaidic versus vaccenic acid on blood and liver lipids in the hamster. *Atherosclerosis* **157**, 31–40.
- Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, Britton WJ & Leeder SR (2003) Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* **111**, 162–168.
- Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC & Rimm EB (2004) Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* **79**, 606–612.
- Nafstad P, Nystad W, Magnus P & Jaakkola JJ (2003) Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma* **40**, 343–348.
- Nagel G, Nieters A, Becker N & Linseisen J (2003) The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy* **58**, 1277–1284.
- Nowak D, Heinrich J, Jorres R, *et al.* (1996) Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* **9**, 2541–2552.
- Sanders TAB (2000) Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* **71**, Suppl., 176S–178S.
- Seaton A, Godden DJ & Brown K (1994) Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* **49**, 171–174.
- Semma M (2002) Trans fatty acids: properties, benefits and risks. *J Health Sci* **48**, 7–13.
- Simopoulos AP (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* **56**, 365–379.
- Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B & Heinrich J (2004) Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* **23**, 575–582.
- von Schacky C, Fischer S & Weber PC (1985) Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* **76**, 1626–1631.
- Wakai K, Okamoto K, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T & Ohno Y (2001) Seasonal allergic rhinoconjunctivitis and fatty acid intake: a cross-sectional study in Japan. *Ann Epidemiol* **11**, 59–64.
- Weiland SK, von Mutius E, Huesing A & Asher MI (1999) Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. *Lancet* **353**, 2040–2041.
- Woods RK, Raven JM, Walters EH, Abramson MJ & Thien FCK (2004) Fatty acid levels and risk of asthma in young adults. *Thorax* **59**, 105–110.
- Woods RK, Thien FCK & Abramson MJ (2003) Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software.
- Yu G & Björkstén B (1998) Polyunsaturated fatty acids in school children in relation to allergy and serum IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* **9**, 133–138.
- Zeleniuch-Jacquotte A, Chajes V, van Kappel AL, Riboli E & Toniolo P (2000) Reliability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur J Clin Nutr* **54**, 367–372.

## Publikationen

### Im Anhang:

**Kompauer I**, Demmelmair H, Koletzko B, Bolte G, Linseisen J, Heinrich J.  
Association of fatty acids in serum phospholipids with hay fever, specific and total immunoglobulin E.  
Br J Nutr 2005 Apr;93(4):529-35.

**Kompauer I**, Demmelmair H, Koletzko B, Bolte G, Linseisen J, Heinrich J.  
n6/n3 hypothesis and allergies: biologically plausible, but not confirmed.  
Eur J Med Res 2004;9:378-382.

### Weitere Publikationen:

**Kompauer I**, Heinrich J, Wolfram G, Linseisen J.  
Association of carotenoids, tocopherols and vitamin C in plasma with allergic rhinitis and allergic sensitisation in adults.  
Public Health Nutr. 2006 Jun;9(4):472-9.

Schaeffer L, Gohlke H, Mueller M, Heid IM, Palmer LJ, **Kompauer I**, Demmelmair H, Illig T, Koletzko B, Heinrich J.  
Common genetic variants of the *FADS1 FADS2* gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids.  
Hum Mol Genet 2006 Jun 1;15(11):1745-56.

Sausenthaler S, **Kompauer I**, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg v A, Zutavern A, Heinrich J for the LISA Study Group.  
Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study.  
Pediatr Allergy Immunol. 2006 Mar;17(2):85-93.

Bolte G, **Kompauer I**, Fobker M, Cullen P, Keil U, von Mutius E, Weiland SK.  
Fatty acids in serum cholesteryl esters in relation to asthma and lung function in children.  
Clin Exp Allergy. 2006 Mar;36(3):293-302.

Hoff S, Seiler H, Heinrich J, **Kompauer I**, Nieters A, Becker N, Nagel G, Gedrich K, Karg G, Wolfram G, Linseisen J.  
Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes.  
Eur J Clin Nutr. 2005 Sep;59(9):1071-80.

Sausenthaler S, **Kompauer I**, Brasche S, Linseisen J, Heinrich J.  
Sodium intake and bronchial hyperresponsiveness in adults.  
Respir Med 2005 Jul;99(7):864-70.

**Kompauer I**, Demmelmair H, Koletzko B, Bolte G, Linseisen J, Heinrich J.  
Association of fatty acids in serum phospholipids with lung function and bronchial hyperresponsiveness in adults (*submitted*).

Sausenthaler S, **Kompauer I**, Mielck A, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg v A, Wichmann HE, Heinrich J for the LISA Study Group.  
Impact of parental education and income inequality on children's food intake. (*submitted*)