

Gesundes Altern

Welche Rolle spielen Omega-3 Fettsäuren?

Für einen gesunden Alterungsprozess ist es von zentraler Bedeutung, dass Erkrankungen verhindert werden, welche das Leben massgeblich verkürzen, grosses Leid verursachen oder die Funktionalität und damit die Autonomie relevant einschränken. Hierzu zählen in allererster Linie kardiovaskuläre, muskuloskelettale, maligne, psychische und neurodegenerative Leiden. Omega-3-Fettsäuren (FS) werden positive Wirkungen auf alle oben genannten Krankheits- und Degenerationsprozesse bescheinigt, was sie zu wahren Alleskönnern des Healthy Agings machen würde (Abb. 1). Ob dem wirklich so ist, soll im Folgenden, vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Evidenz, beleuchtet werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Der «Hype» um die Omega-3-FS hat seinen Ursprung in den frühen 1970er Jahren, als sich die Hinweise verdichteten, dass die Inuits der Nord-West-Küste Grönlands, welche zu dieser Zeit praktisch frei von kardiovaskulären Erkrankungen waren (1), diese Tatsache nicht einem genetischen Vorteil, sondern vielmehr ihrer rein Meerestier-basierten Ernährung verdanken zu haben schienen (2). In den darauffolgenden Jahren begannen weltweite Forschungsanstrengungen und die mehrfach ungesättigten, essentiellen FS Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) kristallisierten sich als mögliche Substrate dieser nutritiven Protektion heraus. Sie werden auch Omega-3-FS genannt, da sich vom Ende (Omega) her gezählt, die erste C=C Doppelbindung an 3. Stelle der Kohlenstoffkette befindet. Leider sind die Indikationen für Omega-3-FS immer noch uneindeutig, sodass eine differenzierte Betrachtung der existierenden Evidenz als Grundlage für einen sinnvollen Einsatz unumgänglich erscheint:

Zwischen 1989 und 2008 zeigten 4 grosse, randomisierte Studien zur Sekundärprävention (DART, GISSI, YELLIS und GISSI-HF) bei kumulativ 40 000 Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt, bestehender Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz nach 2 bis 4,6 Jahren 500–1800 mg EPA+DHA-Einnahme eine kli-

nisch relevante relative Risikoreduktion: Koronare Mortalität -29% (DART), allgemeine Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall -14% (GISSI), schweres kardio- vaskuläres Ereignis -19% (YELIS), allgemeine Mortalität bei Herzinsuffizienz -9% (GISSI-HF) (3–6). Im Kontrast dazu, zeigten 5 grosse, zwischen 2010 und 2014 durchgeführte Placebo-kontrollierte Studien (Alpha OMEGA, SU.FOL. OM3, ORIGIN, R&P und AREDs-2) mit kumulativ fast 50 000 kardialen Hochrisikopatienten (multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren oder manifeste koronare Herzkrankheit)) unter 4,8 bis 6,2-jähriger Behandlung mit 376–1000 mg EPA+DHA keinerlei sekundärpräventive Benefits (7–11).

Von 9 Meta-Analysen randomisierter Studien (2011–2018) bezüglich der sekundärpräventiven Endpunkte Vorhofflimmern (3), kardiovaskuläre Ereignisse (4), Herztod (1) und Herzinsuffizienz ergaben 6 keinen Benefit durch Omega-3-FS. Die 3 Übrigen zeigten eine moderate Risikoreduktion für kardiale Todesfälle sowie, bei explizit nicht eindeutiger Evidenz, einen möglichen Schutz vor vaskulären Ereignissen und schlechterem Outcome bei Herzinsuffizienz.

Trotz des damit vorwiegend fehlenden Nachweises einer relevanten OMEGA-3-Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte in den letzten Jahren, sind die Ergebnisse der teils riesigen älteren Studien sowie der Herzinsuffizienz-Trials nicht «wegzudiskutieren». Erklärungsansätze sind qualitative Unterschiede (GISSI und YELI nicht verblindet) sowie die eindeutig verbesserte kardiale Basistherapie bei Teilnehmern der neueren Studien mit möglicherweise geringerer additiver Omega-3-Wirkung.

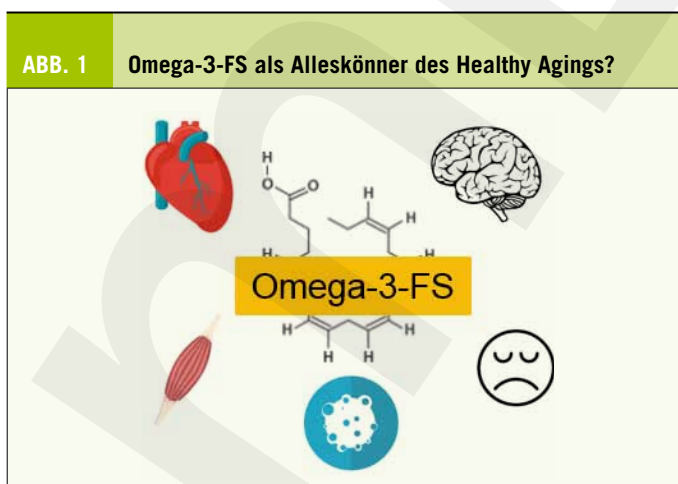
Die fehlende Eindeutigkeit der beschriebenen Datenlage bzgl. kardiovaskulärer Endpunkte spiegelt sich auch in den internationalen Empfehlungen wieder. Tabelle 1 gibt Orientierungshilfen für die Praxis.

Bewegungsapparat

Muskelmasse, Knochendichte, Gelenksfunktion und allgemeine Leistungsfähigkeit sind essentielle Parameter für die körperliche Autonomiefähigkeit im Alter. Erste, Placebo-kontrollierte Studien haben positive Effekte der Omega-3-FS bezüglich Muskelprotein-Synthese (15), maximaler Sauerstoffaufnahme (16) und Gang-geschwindigkeit (17) gezeigt. Eine



Dr. med. Simeon Schietzel
Zürich



TAB. 1 Internationale Empfehlungen aufgrund der aktuellen Datenlage bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte	
American Heart Association, 2017 (12)	
Indikation	Therapie-Empfehlung
KHK	
<ul style="list-style-type: none"> Primärprävention, generelle Population Primärprävention, Hochrisiko Patienten (auch Diabetes) Sekundärprävention bei Pat. mit bestehender KHK (Bzgl. Endpunkt Progress KHK und plötzlicher Herztod) 	Bislang unklar Nicht indiziert «reasonable» (angemessen, sinnvoll, akzeptabel)
Herzinsuffizienz	
<ul style="list-style-type: none"> Primärprävention Sekundärprävention (outcome bei Herzinsuffizienz) 	Bislang unklar «reasonable» (angemessen, sinnvoll, akzeptabel)
Schlaganfall	
<ul style="list-style-type: none"> Primärprävention bei Hochrisiko Patienten Sekundärprävention 	Nicht indiziert Bislang unklar
Vorhofflimmern	
<ul style="list-style-type: none"> Primärprävention Sekundärprävention Nach Herzchirurgie 	Bislang unklar Nicht indiziert Nicht indiziert
Europäische Gesellschaft für Kardiologie/Atherosklerose, ESC/EAS 2016 (13)	
<ul style="list-style-type: none"> «Es braucht mehr Evidenz für die präventive Wirksamkeit, um eine Verschreibung von Omega-3-FS zu rechtfertigen» «Omega-3-FS haben keinen Cholesterinsenkenden Effekt» 	
Europäische Leitlinie zur kardiovaskulären Krankheitsprävention in der klinischen Praxis 2016 (14)	
<ul style="list-style-type: none"> «Mit aktuell verfügbaren kardioprotektiven Therapien ist es «debatable» (diskutierbar, umstritten) ob Omega-3-FS einen protektiven Effekt haben» «EPA und DHA verändern den Serum Cholesterolspiegel nicht» 	

TAB. 2 Nahrungsmittelgehalt an Omega-3-FS	
EPA und DHA-Quellen	
<ul style="list-style-type: none"> Fettreiche Kaltwasserfische: 1000–3000 mg EPA+DHA pro 100 g <i>Lachs, Hering, Sardinen, Makrele, Thunfisch, Heilbutt</i> Fettarme Fische: Immerhin 280–840 mg EPA+DHA pro 100 g <i>Kabeljau, Seelachs, Seehecht, Scholle, Rotbarsch sowie Forelle und Karpfen</i> <i>Algen, Lebertran</i> (z. B. von Kabeljau oder Dorsch) 	
Alpha-Linolensäure (ALA)-Quellen	
<ul style="list-style-type: none"> Hauptsächlich in pflanzlichen Nahrungsmitteln enthalten <i>Walnüsse, Raps, Soja, Leinsamen und ihre Öle sowie grünblättriges Gemüse.</i> 	

zur Prävention eines muskuloskelettalen Declines. Ergebnisse der DO-HEALTH-Studie werden hier neue Erkenntnisse liefern.

Tumore

Aufgrund ihrer günstigen Effekte auf eine Vielzahl onkogener Signalwege, stellen Omega-3-FS attraktive Substanzen für die Prävention und Therapie maligner Prozesse dar. Tumoren des Dickdarmes (25, 26), der Brust (27–30), der Haut (31, 32) sowie der Prostata (33–35) waren hierbei bislang von besonderem Interesse. Vielversprechende präklinische Ergebnisse konnten durch Kohortenstudien bislang noch nicht in erhofftem Masse bestätigt werden, sodass eine Einnahme von Omega-3-FS zur Tumörprävention aktuell nicht empfohlen wird.

Psyche

Insbesondere Depressionen und Ängste stehen sehr häufig einem gesunden Alterungsprozess entgegen. Obschon 4 von 5 der seit 2011 durchgeführten Meta-Analysen Placebo kontrollierter Studien einen möglichen Benefit insbesondere bei schweren depressiven Episoden detektierten, war die Qualität der Positiv-Studien niedrig bis sehr niedrig, die Heterogenität der eingeschlossenen Trials immens und der Publikations-Bias teilweise signifikanzentscheidend (36–40). Ein primärpräventiver Einsatz der Omega-3-FS zur Verhinderung von Depressionen ist nach aktueller Datenlage nicht gerechtfertigt (41). Bezüglich der Prävention und Therapie von Ängsten gibt es bis dato kaum kontrollierte Studien (42–45).

Kognition

Voran gestellt sei die Tatsache, dass weder die schweizerische Alzheimer-Gesellschaft (Stand 2018) (46), die deutsche AWMF S3-Leitlinie (2016) (47) und die amerikanische Alzheimer Association (Stand 2018) (48) noch die Europäischen Leitlinien ESPEN (2015) (49) und EFNS-ENS (2012) (50) eine Omega-3-Gabe bei Demenzerkrankungen empfehlen.

Die überwiegende Zahl hochwertiger Placebo-kontrollierter Studien der letzten 12 Jahre, mit je 57–3501 gesunden oder unterschiedlich kognitions-eingeschränkten Probanden, Beobachtungsdauern von 3–36 Monaten und EPA+DHA-Dosen von 90+50 bis 1093+847 mg, zeigten keine Verbesserung der kognitiven Funktionen (51–60). Vorwiegend für die Population von Senioren mit einem Mild Cognitive Impairment oder einer milden Alzheimererkrankung existieren jedoch eine Handvoll Placebo-kontrollierter Studien, welche klinisch relevante Kognitionsverbesserungen durch eine Omega-3-Supplementierung zeigen konnten (61–66). Die hochwertigste Evidenz fand sich dabei unter EPA 150 mg + DHA 430 mg bzw. unter alleinigem DHA von 900 mg.

Reviews und Meta-Analysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Für die Primärprävention bei gesunden Erwachsenen scheint keine Evidenz vorzuliegen, was in einem aktuellen systematischen Review von 13 randomisiert kontrollierten Studien gut gezeigt werden konnte (67). Bei Senioren mit oder ohne Kognitionsstörungen ergaben 3 von 4 Meta-Analysen der letzten 6 Jahre eine «mögliche» Wirkung (68–71). Zusammenfassend besteht aktuell keine Indikation für eine Omega-3-Supplementierung zur Primär- oder Sekundärprävention eines kognitiven Declines. Das Kapitel ist jedoch noch nicht geschlossen.

Verbesserung von Muskelmasse und Muskelfunktion (18), Knochendichte (19) oder Testosteronspiegel (20) konnte bislang nicht detektiert werden, die Ergebnisse bzgl. Arthrose sind unterschiedlich (21–24). Zusammenfassend gibt es bis dato keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Omega-3-FS

TAB. 3 Was ist bei den Supplementen zu beachten?

- Überlegen Sie, ob bei primär empfohlener Aufnahme durch 1–2 Portionen Fisch pro Woche sowie uneindeutiger gesundheitsfördernder Evidenz, im individuellen Fall eine dauerhafte Substitution wirklich sinnvoll ist.
- Entscheidend ist die Menge an «EPA+DHA», nicht an «Fischöl», «Omega-3-Fettsäuren», «mehrfach ungesättigten Fettsäuren», «Krill» oder «Lebertran»! Die Konzentrationsunterschiede der Präparate sind erheblich.
- Vertrauen Sie bzgl. der täglichen EPA+DHA-Mengen den Empfehlungen renommierter Ernährungs- und Gesundheitsorganisationen (s.o.), nicht den Angaben der jeweiligen Supplement-Vertreiber.
- Beachten Sie die Packungsbeilage bzgl. Allergenen, Lactose und Gluten. Hier gibt es die verschiedensten Kombinationen an Träger- und Kapselsubstanzen.
- Die meisten Präparate enthalten eine kleine Menge Vitamin E, Lebertranprodukte unterschiedliche Mengen an Vitamin A und Vitamin D.
- Falls störender Frischgeschmack entsteht, experimentieren Sie mit nahrungsbegleitender Einnahme, aromatisierten Produkten, verschiedenen Krill- und Algenpräparaten oder synthetischen Herstellungsverfahren.

Wieviel Omega-3-FS soll man mit der Nahrung zu sich nehmen?

Omega-3-FS sind essentielle FS d.h. sie müssen regelmässig mit der Nahrung zugeführt werden. Gemäss dem Schweizerischen Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV, 2017), der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DEG, 2016) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA, 2017) sowie der WHO (2010) werden 1–2 Portionen (= 150–300 g) fettreicher Fisch pro Woche empfohlen, um den täglichen Bedarf von 250 mg EPA+DHA (Summe) zu decken (1750 mg / Woche) (Tab. 2). Stehen kardiovaskulär-protective Überlegungen im Vordergrund, werden bei unsicherer Evidenz 250–500mg empfohlen. Das Nationale Institut für Gesundheit (NIH) des US Departement of Health & Human Services (2017) nennt übrigens explizit keine nutritiven täglichen Mindestmengen für EPA + DHA mit der Begründung noch nicht etablierter Expertenempfehlungen.

Soll man Omega-3-FS auch als Supplement zu sich nehmen?

Generell nicht. Nur für den Fall, dass der Bedarf durch die Nahrung nicht gedeckt werden kann, wird alternativ eine tägliche Substitution von 250 mg EPA + DHA (Summe) empfohlen, zur möglichen kardiovaskulären Protektion 250–500 mg / Tag (Tab. 3). Eine Ausnahme stellt die schwere, therapierefraktäre Hypertriglyzeridämie dar, bei welcher EPA+DHA bis 2–4 g / Tag als Add-on-Behandlungsversuch empfohlen werden.

Wieviel Omega-3-FS sind zu viel?

Die Empfehlungen für eine unbedenkliche tägliche Maximaldosis (Summe EPA + DHA) liegen zwischen 3 g (FDA 2017), 2–5 g (BLV 2017) und 5 g (EFSA 2012).

Für Vegetarier und Veganer

Da EPA und DHA hauptsächlich in Fischen zu finden sind und ein dauerhafter Genuss von Meeresalgen nicht praktikabel ist, stellt sich die Frage, ob Vegetarier oder Veganer langfristig auf Algen-basierte Supplemente angewiesen sind? An dieser Stelle sei angemerkt, dass die zwei Omega-3-FS EPA und DHA in kleinen Mengen aus der «pflanzlichen» Omega-3-FS α -Linolensäure (ALA) synthetisiert werden können. Die Quantität dieser Konversion wird kontrovers diskutiert, sie ist jedoch insg. sehr limitiert da der Körper ALA in erster Linie als Energielieferant verwendet. Die Harvard School of Public Health sieht diesbezüglich für Vegetarier und Veganer keinen Grund für eine dauerhafte Ergänzung durch Supplemente, solange reichlich und regelmässig α -Linolensäure-haltige Nahrungsmittel gegessen werden.

Nachhaltigkeit

Die Überfischung der Meere und immenser Beifang sind zweifelsohne ein grosses Problem. Zuchtfarmen sind nur bedingt eine Lösung, da die häufig gezüchteten Raubfischarten oft mit erheblichen Fischmengen aus den Ozeanen gefüttert werden. Viele Organisationen für Artenschutz und nachhaltige Fischerei werben intensiv für eine drastische Reduktion unseres Fisch- aber auch Fischöl-, Krill- und natürlichen Algenöl-Konsums. Hilfe bieten Siegel zertifizierter Umweltschutzverbände (z. B. MSC); Algen-Zuchtpräparate sind eine nachhaltige Supplement-Alternative.

Dr. med. Simeon Schietzel

UniversitätsSpital Zürich
Schaffhauserstrasse 223, 8057 Zürich
simeon.schietzel@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat in Zusammenhang mit diesem Beitrag keine Interessenskonflikte deklariert.

Take-Home Message

- ◆ EPA und DHA sind die entscheidenden, präventiv wirksamen Omega-3-FS
- ◆ 250 mg (Summe EPA+DHA) pro Tag decken den menschlichen Bedarf (1–2 Portionen Fisch/Woche)
- ◆ Supplementierung nur, wenn alimentäre Aufnahme ungenügend
- ◆ Packungsbeilage beachten, nur explizite EPA+DHA-Mengen sind entscheidend
- ◆ Einzige Leitlinien-basierte Indikationen
 - Sekundärprävention bei Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz (kann-Entscheid, 250–500 mg/Tag)
 - Therapierefraktäre Hypertriglyzeridämie (2–4 g/Tag)
- ◆ Aktuell keine eindeutige Evidenz bzgl. Prävention oder Therapie von Schlaganfall, Vorhofflimmern, Kognitionsstörungen, Malignomen, Depressionen, Ängsten und Erkrankungen des Bewegungsapparates.

Literatur:

1. Pedersen, M.L., Diabetes mellitus in Greenland. *Dan Med J*, 2012. 59(2): p. B4386.
2. Bang, H.O., PLASMA LIPIDS AND LIPOPROTEINS IN GREENLANDIC WEST COAST ESKIMOS. *Acta medica Scandinavica*, 1972. 192(1?6): p. 85-94.
3. Burr, M.L., et al., Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989. 2(8666): p. 757-61.
4. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999. 354(9177): p. 447-55.
5. Yokoyama, M., et al., Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 2007. 369(9567): p. 1090-8.
6. Tavazzi, L., et al., Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9645): p. 1223-30.
7. Kromhout, D., E.J. Giltay, and J.M. Geleijnse, n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2010. 363(21): p. 2015-26.
8. Galan, P., et al., Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2010. 341.
9. Bosch, J., et al., n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012. 367(4): p. 309-18.
10. Roncaglioni, M.C., et al., n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*, 2013. 368(19): p. 1800-8.
11. Bonds, D.E., et al., Effect of long-chain omega-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2014. 174(5): p. 763-71.
12. Siscovick, D.S., et al., Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 2017.
13. Catapano, A.L., et al., 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016. 37(39): p. 2999-3058.
14. Piepoli, M.F., et al., 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016. 37(29): p. 2315-81.
15. Smith, G.I., et al., Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2011. 93(2): p. 402-12.
16. Logan, S.L. and L.L. Spriet, Omega-3 Fatty Acid Supplementation for 12 Weeks Increases Resting and Exercise Metabolic Rate in Healthy Community-Dwelling Older Females. *PLoS One*, 2015. 10(12): p. e0144828.
17. Fougere, B., et al., Omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes and physical decline over 3 years: longitudinal data from the MAPT study. *Geroscience*, 2017.
18. Krzyminska-Siemaszko, R., et al., The Effect of a 12-Week Omega-3 Supplementation on Body Composition, Muscle Strength and Physical Performance in Elderly Individuals with Decreased Muscle Mass. *Int J Environ Res Public Health*, 2015. 12(9): p. 10558-74.
19. Chen, J.S., et al., Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. *Osteoporos Int*, 2016. 27(5): p. 1897-905.
20. Giltay, E.J., et al., No effects of n-3 fatty acid supplementation on serum total testosterone levels in older men: the Alpha Omega Trial. *Int J Androl*, 2012. 35(5): p. 680-7.
21. Stammers, T., B. Sibbald, and P. Freeling, Efficacy of cod liver oil as an adjunct to non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in the management of osteoarthritis in general practice. *Ann Rheum Dis*, 1992. 51(1): p. 128-9.
22. Hill, C.L., et al., Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(1): p. 23-9.
23. Jacquet, A., et al., Phytalgic, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(6): p. R192.
24. Gruenewald, J., et al., Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Adv Ther*, 2009. 26(9): p. 858-71.
25. Cockbain, A.J., G.J. Toogood, and M.A. Hull, Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*, 2012. 61(1): p. 135-49.
26. Lee, J.Y., et al., Chemopreventive and Chemotherapeutic Effects of Fish Oil derived Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Colon Carcinogenesis. *Clin Nutr Res*, 2017. 6(3): p. 147-160.
27. Fabian, C.J., B.F. Kimler, and S.D. Hursting, Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Res*, 2015. 17: p. 62.
28. Iyengar, N.M., C.A. Hudis, and A. Gucalp, Omega-3 fatty acids for the prevention of breast cancer: an update and state of the science. *Curr Breast Cancer Rep*, 2013. 5(3): p. 247-54.
29. Yang, B., et al., Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer*, 2014. 14: p. 105.
30. Zheng, J.S., et al., Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *Bmj*, 2013. 346: p. f3706.
31. Noel, S.E., et al., Consumption of omega-3 fatty acids and the risk of skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2014. 135(1): p. 149-56.
32. Black, H.S. and L.E. Rhodes, Potential Benefits of Omega-3 Fatty Acids in Non-Melanoma Skin Cancer. *J Clin Med*, 2016. 5(2).
33. Chua, M.E., et al., Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 Fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer*, 2012. 2012: p. 826254.
34. Dinwiddie, M.T., et al., Omega-3 Fatty Acid Consumption and Prostate Cancer: A Review of Exposure Measures and Results of Epidemiological Studies. *J Am Coll Nutr*, 2016. 35(5): p. 452-68.
35. Aucoin, M., et al., Fish-Derived Omega-3 Fatty Acids and Prostate Cancer: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther*, 2017. 16(1): p. 32-62.
36. Martins, J.G., EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr*, 2009. 28(5): p. 525-42.
37. Bloch, M.H. and J. Hannestad, Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 2012. 17(12): p. 1272-82.
38. Grosso, G., et al., Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2014. 9(5): p. e96905.
39. Mocking, R.J., et al., Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*, 2016. 6: p. e756.
40. Appleton, K.M., et al., Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11): p. Cd004692.
41. Su, K.P., Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. 2015. 13(2): p. 129-37.
42. Fux, M., J. Benjamin, and B. Nemets, A placebo-controlled cross-over trial of adjunctive EPA in OCD. *J Psychiatr Res*, 2004. 38(3): p. 323-5.
43. Buydens-Branchey, L., M. Branchey, and J.R. Hibbeln, Associations between increases in plasma n-3 polyunsaturated fatty acids following supplementation and decreases in anger and anxiety in substance abusers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008. 32(2): p. 568-75.
44. Haberka, M., et al., Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on depressive symptoms, anxiety and emotional state in patients with acute myocardial infarction. *Pharmacol Rep*, 2013. 65(1): p. 59-68.
45. Kiecolt-Glaser, J.K., et al., Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*, 2011. 25(8): p. 1725-34.
46. Monsch, et al., Konsensus 2012 zur Diagnostik und Therapie von Demenzerkrankungen in der Schweiz. *Praxis*, 2012. 101(19): p. 1239-1249.
47. AWMF S3-Leitlinie "Demenzen" 2016.
48. Alzheimer Association. https://www.alz.org/alzheimers_disease_alternative_treatments.asp#omega, Stand 18.02.2018.
49. Volkert, D., et al., ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*, 2015. 34(6): p. 1052-73.
50. Sorbi, S., et al., EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*, 2012. 19(9): p. 1159-79.
51. Freund-Levi, Y., et al., Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*, 2006. 63(10): p. 1402-8.
52. van de Rest, O., et al., Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 2008. 71(6): p. 430-8.
53. Quinn, J.F., et al., Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *Jama*, 2010. 304(17): p. 1903-11.
54. Dangour, A.D., et al., Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(6): p. 1725-32.
55. Jackson, P.A., et al., No effect of 12 weeks' supplementation with 1 g DHA-rich or EPA-rich fish oil on cognitive function or mood in healthy young adults aged 18-35 years. *Br J Nutr*, 2012. 107(8): p. 1232-43.
56. Stough, C., et al., The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging*, 2012. 33(4): p. 824.e1-3.
57. Mahmoudi, M.J., et al., Effect of low dose omega-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive status among older people: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord*, 2014. 13(1): p. 34.