

Europa Universität Viadrina Frankfurt/Oder
Institut für Transkulturelle Gesundheitswissenschaften
Masterstudiengang Kulturwissenschaften und Komplementärmedizin
Prof. Dr. Dr. phil. Harald Walach

Masterarbeit

***„Mit den Fischen in der Sonne gegen Brustkrebs
schwimmen“***

Die Bedeutung von Vitamin D und Omega-3- Fettsäuren in
der Prävention und Therapie des Mammakarzinoms

Vorgelegt von:

Dr. med. Teelke Beck, Mühlebachstrasse 5, CH-8810 Horgen

Matrikelnummer: 45605

teelke@gmx.ch

19.08.2015

1. Gutachter: Prof. Dr. phil. Stefan Schmidt
2. Gutachter: Dr. Volker Schmiedel

1. Überblick/Abstract	4
2. Einleitung	5
3. Material und Methoden	6
4. Vitamin D	
4.1 Physiologie und Bedeutung	7
4.2 Die Rolle des Vitamin D Rezeptors	10
4.3 Vitamin D und Brustkrebs	13
4.4 Vitamin D und die Folgen einer Brustkrebserkrankung	18
4.5 Zukunftsaussichten	20
4.6 Zusammenfassung	20
5. Fettsäuren und ihre physiologische Bedeutung	
5.1 Der Aufbau der Fettsäuren	21
5.2 Fettsäuremetabolismus	24
5.3 Vorkommen und Aufgaben der verschiedenen Fettsäuren	26
5.4 Biologische Wirkungen der Fettsäuren	28
5.5 Fettsäuren und Brustkrebs	30
5.5.1 Transfette und gesättigte Fettsäuren und Brustkrebs	30
5.5.2 Einfach gesättigte Fettsäuren und Brustkrebs	31
5.5.3 Omega 6 und Omega 3 und Brustkrebs	32
5.5.4.1 Präklinische Studien	33
5.5.4.2 Humane Studien	36
5.6 Zusammenfassung	39
6. Eigene Erfahrungen im Brustzentrum	40
7. Diskussion	45

8. Konklusion	49
9. Literaturverzeichnis	50
10. Eigene Fettsäureanalysen Detailwerte	64
11. Abbildungsnachweis	65
12. Danksagung	66
13. Eigenständigkeitserklärung	67

Die Wissenschaft
muß auf
Magie
verzichten
und dennoch
an Wunder glauben.

George Bernard Shaw

1. Überblick/Abstract

In den letzten Jahren hat das Interesse an Vitamin D und Omega 3 deutlich zugenommen und ihre Bedeutung in der Prävention einer Brustkrebserkrankung, der primären Prävention, der Verhinderung eines Krankheitsrückfalles, der sekundären Prävention und in der Therapie des Mammakarzinoms – immerhin die häufigste Krebserkrankung der Frau (Bundesamt für Statistik, 2011) – ist gestiegen. Die Bestimmung des Vitamin D Spiegels im Blut der Patientin und die Substitution bei erniedrigten Werten ist heute in vielen onkologischen Praxen gängiger Alltag geworden. Die Bestimmung der Fettsäuren hat den Routineeingang noch nicht gefunden, gewinnt aber erfreulicher Weise zunehmend an Bedeutung. Die aktuelle Studienlage zu der möglichen Verbindung von Vitamin D, Omega 3 und Mammakarzinom ist umfangreich und legt den Schluss nahe, dass sowohl in der Therapie als auch in der Prävention, der primären wie sekundären, grossen Wert auf eine möglichst optimale Versorgung von Vitamin D und Omega 3 gelegt werden sollte. Bei einfacher und kostengünstiger Anwendung ist mit einer solchen Massnahme ein erhebliches gesundheitliches und gesundheitsförderndes Potential vorhanden. Auch wenn die Studienlage heute (noch) keine eindeutige Evidenz belegt, so reichen nach meiner Meinung die deutlichen Hinweise auf einen positiven Nutzen bei fehlenden negativen Konsequenzen aus, um meinen Patientinnen die Ergänzung von Vitamin D3 und Omega 3 Fettsäuren zu empfehlen. Wobei diese sich die Empfehlung nach der aktuellen Stoffwechsellage und den individuellen Umständen der Patientin richtet. Als Spezialistin für Brustkrankungen ist es mir ein grosses Anliegen ein Bewusstsein für die Bedeutung von Vitamin D und Omega 3 Fettsäuren im Hinblick auf eine Brustkrebserkrankung zu schaffen, damit sie in das Routinekonzept eines Brustzentrums aufgenommen werden.

2. Einleitung

Brustkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen und neuere Untersuchungsergebnisse rechnen mit der Erkrankung jeder 8. Frau während ihres Lebens (Liu & Ma, 2014). Inzwischen existieren eine ganze Reihe von epidemiologischen Untersuchungen zum Einfluss des Lebensstiles auf die Erkrankung und die Beobachtung einer sehr unterschiedlichen Brustkrebsinzidenz auf dieser Welt mit deutlich geringerer Erkrankungsrate in den asiatischen Ländern lenkt den Blick auf einen möglichen Einfluss der Ernährung und der Lebensgewohnheiten (Zheng et al., 2013; Simopoulos, 2002; Saadatian-Elahi et al., 2004). Des Weiteren führte die Beobachtung einer geringeren Inzidenz an Brustkrebs in Ländern mit hoher Sonneneinstrahlung zu intensiver Forschungsaktivität mit dem Ziel, die Funktionen des Sonnenvitamin D, genauer kennen zu lernen (Crew, 2013).

Die Senkung der Brustkrebsinzidenz oder zumindest die Verhinderung eines Rückfalles des Mammakarzinoms nach einer abgeschlossenen Behandlung ist eine bedeutsame Aufgabe. Die bisher durchgeführten primär präventiven chemischen Massnahmen umfassen die Gabe eines Antihormones, eines selektiven Östrogen Rezeptor Modulator (SERM) wie Tamoxifen und Raloxifen oder eines Aromatasehemmers (Aromataseinhibitor, AI). In grossen Präventionsstudien konnte in einem Kollektiv von hoch-risiko Patientinnen mit dieser Anwendung eine geringere Erkrankungsrate nachgewiesen werden. Der positive Nutzen war jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und wurde von den – gesunden – Frauen sehr schlecht toleriert und von entsprechend niedriger Compliance begleitet (Cuzick, et al. 2015; Cuzick et al., 2014; Crew, 2013). Viele Frauen sind nicht bereit eine Risikoreduktion mit einer schlechten Lebensqualität zu bezahlen.

Hier gilt es andere Möglichkeiten zu finden um den Frauen etwas an die Hand zu geben, das möglichst effektiv ist, kostengünstig und mit keinen oder zumindest gut tolerablen Begleiterscheinungen, die sie in ihrer Lebensqualität nicht einschränken. Beide, Vitamin D und Omega 3 Fettsäuren haben das Potential dazu. Die vielfältigen Wirkung auf den menschlichen Körper und die gesunde wie kranke Zelle ist gerade in den letzten Jahren eingehend untersucht worden und sowohl Zell- wie auch Tierversuche haben viel Licht in die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen beider Substanzen gebracht und demonstrieren eine Fülle von Mechanismen mit denen sie die Zelle vor einer bösartigen Veränderung schützen können.

In dieser Arbeit wird es darum gehen zu untersuchen, wo wir heute stehen und was uns die präklinischen und die klinischen/humanen Studien über die Wirkungsweise und die Wirkungsvielfalt von Vitamin D und Omega 3 Fettsäuren in Hinblick auf eine Brustkrebserkrankung zeigen. Die verfügbare Literatur wird danach untersucht, inwieweit sie Erkenntnisse zu der Wirkweise, zum Wirkungsmechanismus und zum Nutzen und Risiko beider Substanzen liefern kann und zwar bezogen auf die Entstehung und/oder Förderung einer Brustkrebserkrankung. Das Ziel ist eine an wissenschaftlichen Untersuchungen orientierte Standortbestimmung für den klinischen Gewinn von Vitamin D und Omega 3 in der Prävention und Therapie des Mammakarzinoms.

3. Material und Methoden

Die Mehrzahl der weltweit publizierten medizinischen Fachliteratur ist in Englisch verfasst und insofern hat sich meine Suche auf englischsprachige Artikel in der Medline/Pubmed Datenbank, eine der grössten biomedizinischen Literatur-Datenbank, beschränkt.

Nach folgenden Suchbegriffen wurde im Titel/Abstract geforscht:

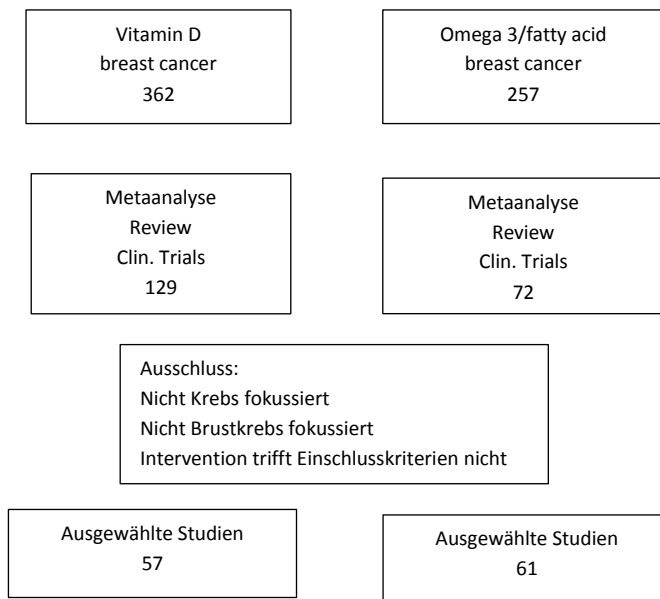
Vitamin D AND breast cancer; Omega 3 AND Breast cancer; fatty acid AND breast cancer.

Zusätzlich wurden die Referenzen der Artikel und die Funktion "related articles" im Medline berücksichtigt. Die erste Sichtung der Studien erfolgte nach Titel und Abstracts. In einer ersten Auswahl wurden die Studien auf Reviews und Metaanalysen beschränkt und im zweiten Schritt um prospektive kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RTC) mit möglichst grosser Fallzahl (>100), sowie Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien erweitert. Der Fokus wurde auf die neueste Literatur bis 2011 gelegt und ältere Studien oder Studien mit kleineren Fallzahlen nur dann berücksichtigt, wenn diese von besonderer Bedeutung erschienen oder eine spezielle Fragestellung untersucht wurde, wie zum Beispiel der Bedeutung von Omega 3 bei Fatigue.

In diesem Zeitraum ergaben sich für die Fragestellung Vitamin D und Brustkrebs 362 Studien und für Omega 3 und Fettsäuren und Brustkrebs zusammen 275 Studien. Berücksichtigt wurden in dieser Arbeit 57 Studien zu Vitamin D und 60 Studien zu Omega 3/Fettsäuren und ihren Zusammenhang mit einer Brustkrebserkrankung. Hier wurden besonders die Untersuchungen eingeschlossen, deren primärer Untersuchungsgegenstand die Brustkrebserkrankungsrate (Inzidenz) einerseits sowie das krankheitsfreie Überleben (disease

free survival, DFS) und/oder Gesamtüberleben (overall survival, OFS) andererseits gewesen sind. Es wurden für Vitamin D 9 Metaanalysen, 17 Reviews, 9 RTC's, 17 Kohortenstudien und 3 Fallkontrollstudien ausgewählt, bei Omega 3/Fettsäuren waren es 3 Metaanalysen, 24 Reviews, 5 RTC's, 18 Kohortenstudien und 5 Fall-Kontrollstudien. Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist sehr unterschiedlich und die Heterogenität gross, worauf im Diskussionsteil eingegangen wird.

In der Übersicht:



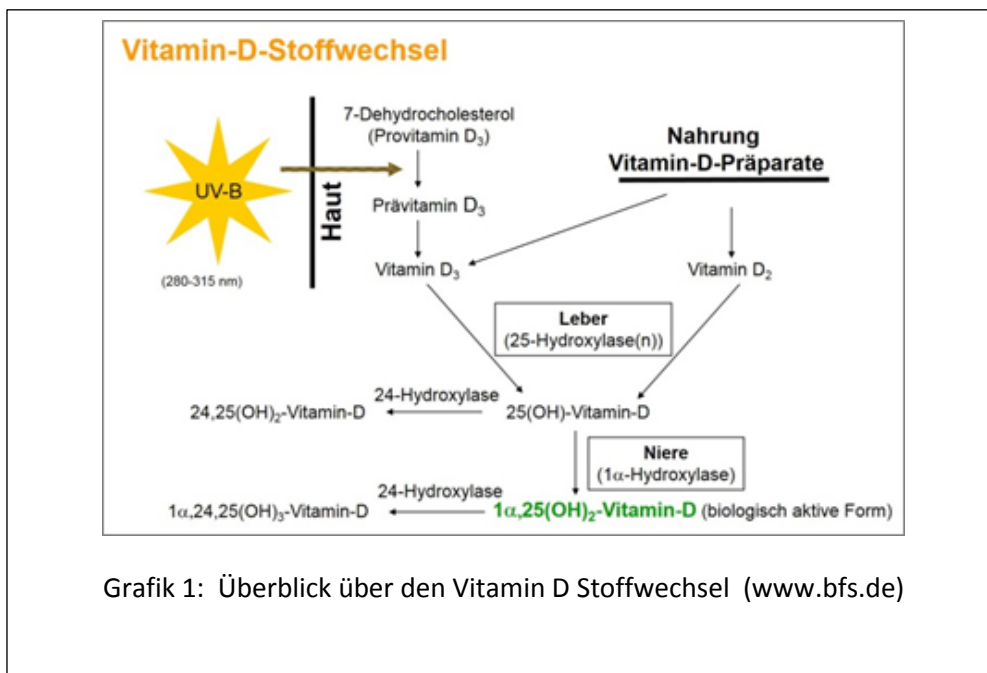
4. Vitamin D

4.1 Physiologie und Bedeutung

Vitamin D ist ein Steroidhormon das beim Menschen als Prohormon hauptsächlich (bis zu 90 Prozent) über die Haut unter dem Einfluss von Sonnenlicht (UVB Strahlen) aufgenommen wird. Die Menge der Aufnahme variiert je nach Sonnenstrahlung, Hautdicke, geografischer Lokalisation, Jahreszeit, Alter und Hautpigmentation und wird durch Lebensstilfaktoren beeinflusst (Crew, 2013). Von der Haut wird es mittels Vitamin D Bindungsprotein zur Leber transportiert und dort mit Hilfe des Enzyms 25-Hydroxylase (CYP24A1) in 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol, 25(OH)D₃) hydroxyliert und im Fettgewebe gespeichert. Calcidiol hat nur eine geringe biologische Wirksamkeit, ist jedoch die bedeutendste im Blut zirkulierende Form von Vitamin D und spiegelt den Vitamin D Gehalt des Individuums (von allen Quellen

wie Haut, Nahrung und Supplementation) wieder. Um in die aktive und wirkungsvolle Form zu gelangen, muss das Vitamin ein weiteres Mal hydroxiliert werden, was in der Niere durch die 1α -Hydroxylase (CYP27B1) geschieht. Es entsteht die biologisch aktive Form 1,25 Dihydrovitamin D₃ (Calcitriol, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) die eine sehr kurze Halbwertszeit hat und daher zur Messung des Vitamin D Spiegels nicht geeignet ist, weswegen das stabilere Calcidiol verwendet wird (Lim et al. 2015; Christakos et al. 2010; Crew et al. 2009). Nicht nur die Niere sondern auch andere Gewebe, wie beispielsweise das Brustdrüsengewebe, besitzen eine 1α -Hydroxylase und haben damit die Möglichkeit die biologische aktive Form vor Ort zu produzieren (Crew, 2013).

Die Bestimmung von Vitamin D erfolgt im Blut und es werden unterschiedliche Masseinheiten verwendet, die ineinander umrechenbar sind. Die gebräuchlichsten sind die Konzentrationsangaben in Nanomol pro Liter (nmol/l) oder in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml = $\mu\text{g/l}$), wobei nmol/l das 2,5fache von ng/ml ist (Beispiel: 30 ng/ml entspricht 75 nmol/l). Die Gabe von Vitamin D wird in Internationalen Einheiten (IE) angegeben, dabei entspricht 1 IE 0,025 μg Vitamin D. Laut der deutschen Gesellschaft für Ernährung (in Übereinstimmung mit der US amerikanischen Institute of Medicine) ist ein Wert über 50 nmol/l entsprechend 20 ng/ml ein ausreichender Wert (German Nutrition Society).

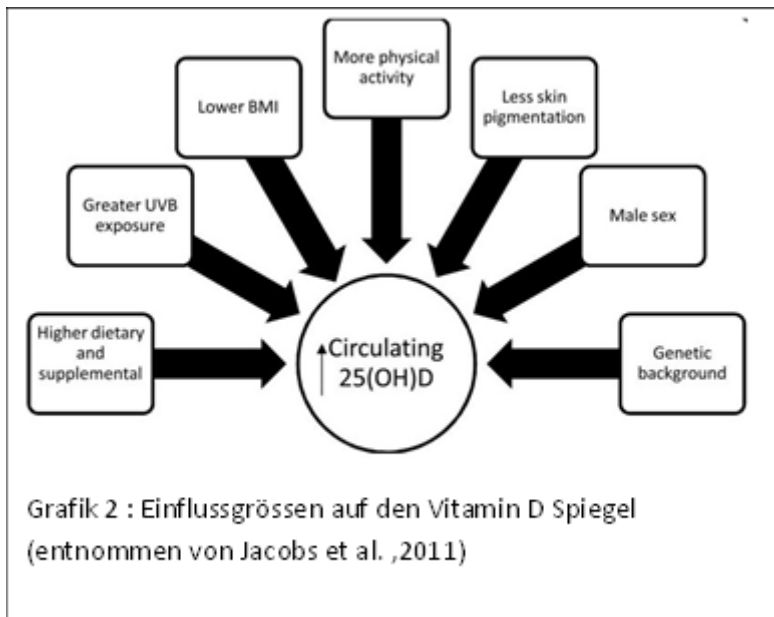


Die meisten der biologischen Aktivitäten werden durch die Bindung von Vitamin D an einen Rezeptor, den Vitamin D Rezeptor (VDR), einen spezifischen Zellkernrezeptor, ausgelöst und nur wenige sind rezeptor-unabhängig (Lopes et al. 2012). Dieser Rezeptor ist je nach Gewebe unterschiedlich stark vertreten und aktiv. Bei der Brust konnten in Studien ein Vitamin D Rezeptor in gesundem Brustdrüsengewebe gefunden werden und diese Untersuchungen zeigten, dass das Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Brustentwicklung und in der Brustfunktion (der Ausbildung der Milchdrüse und die Vorbereitung auf das Stillen) spielt. Nicht nur der Rezeptor, sondern auch die 1α Hydroxylase ist im Brustgewebe vorhanden, so dass im Fettgewebe der Brust gespeichertes Vitamin D vor Ort in seine aktive Form umgewandelt werden kann (Narvaez et al. 2014; Lopes et al. 2012).

Die Wirkungen von Vitamin D sind vielfältig und eine grosse Anzahl verschiedener Wirkmechanismen sind bereits bekannt. In Zellstudien und Tierexperimenten wurden diese genauer studiert und es liess sich zeigen, dass das Sonnenvitamin seine schützende Wirkung auf verschiedenen Wegen ausübt und so einem bösartigen Wachstum entgegen wirkt. Zu diesen Wirkungen gehören eine antiproliferative, anti-inflammatorische, anti-angiogenetische, pro-apoptotische und pro-differentielle Wirkung. Des Weiteren gibt es Anhaltspunkte für eine Wirkung auf den Glucose- und Aminosäuremetabolismus, sowie positiven Einflüsse auf das Immunsystem (Bikle 2014; Narvaez et al. 2014; Crew 2013; Krishnan et al. 2013; Swami et al. 2012; Lopes et al. 2012; Welsh 2012; Christakos et al., 2010). Eine Verbindung zwischen Calcitriol, dem aktiven Vitamin D, und den Östrogenrezeptoren wurde in Brustkrebszellen gefunden, sowie ein Einfluss auf die Expression der Gene, die das Enzym Aromatase codieren. Die Aromatase spielt eine wichtige Rolle in der Bildung von Östrogenen aus Androgenen und eine Aktivierung des Enzyms erhöht den Östrogengehalt der Zelle, ein Mechanismus, der bei der Bildung hormonsensitiver Mammakarzinome von Bedeutung ist. Ein weiterer antitumoraler Effekt von Vitamin D ist sein anti-inflammatorischer Einfluss, der unter anderem über die Regulation der Produktion von Prostaglandinen, die eine proliferations- und neoangiogenese-fördernde Wirkung haben erfolgt. Zusätzlich hat Vitamin D einen direkt hemmenden Einfluss auf den Gefässendothelzell-Wachstumsfaktor (engl. Vascular endothelial growth factor, VEGF), den potentesten Faktor für die Bildung neuer Gefässe um einen bösartigen Tumor (Bikle, 2014; Crew, 2013).

Die Höhe des verfügbaren Vitamin D wird weiter über Lebensbedingungen reguliert: die Intensität der Sonneneinstrahlung, also die Region in der die Person lebt, die Hautdicke und das Alter (die Haut wird mit den Jahren dünner), sowie ethnische und kulturelle Umstände

(der genetischer Hintergrund, die Hautfarbe, das heisst die Menge der Pigmente des Menschen und das soziale Verhalten). Hinzukommen Faktoren des Lebensstil und der Lebensumstände wie Übergewicht, Freizeitgestaltung, Bewegung u.v.m., die eine Bedeutung haben (Jacobs et al. 2011). Die Grafik 2 gibt einen Überblick.



.2 Die Rolle des Vitamin D Rezeptors

Der Vitamin D Rezeptor (VDR) wurde 1969 entdeckt und er ist ein Liganden-Rezeptorkomplex, der über 60 verschiedenen Gene reguliert; Gene, denen eine anti-proliferative, anti-metastatische, pro-differenzierende und pro-apoptotische Funktion zugeschrieben wird (Khan et al. 2014, Crew, 2013). Calcitriol bindet sich an diesen Rezeptor und bewirkt dadurch die Transkriptionen bestimmter Ziel-Gene. Forscher beobachteten das Fehlen anti-proliferativer Wirkungen bei Mäusen, die keinen Vitamin D Rezeptor besitzen und schlossen daraus auf eine bedeutende Rolle des Rezeptors für die Wirksamkeit von Vitamin D (Wels, 2012). Beispielsweise hatte die Unterbrechung des Vitamin D Übertragungsweges durch eine Blockade des Rezeptors bei in-vivo Studien einen bedeutsamen Einfluss auf die Brustentwicklung und führte zu einer deutlich erhöhten Empfindlichkeit der Drüsenzellen auf den Einfluss der Hormone Östrogen und Progesteron, Hormone, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Brusttumoren spielen (Welsh et al. 2011, Welsh 2012). Weiterhin werden dem Vitamin D Rezeptor eine wichtige Bedeutung für

die Zellfunktion zugeschrieben und er wird mit der Regulation der Apoptose in Verbindung gebracht. Er soll die Zellproliferation hemmen und DNA-Schäden erkennen können und so die Reparaturmechanismen der Zelle unterstützen, wodurch er einer bösartigen Entwicklung, das heisst einer Karzinomentstehung entgegen wirkt (Crew, 2013).

Die Struktur des Vitamin D Rezeptors ist bei den Menschen nicht einheitlich und genauso wie ein verschiedener ethnischer Hintergrund zu unterschiedlichen genetischen Ausprägungen gehört, sind auch die Vitamin D Rezeptoren nicht bei allen Menschen gleich, was bedeutet, dass der Rezeptor bei jedem Menschen individuelle biologische Funktionen hat bzw. diese unterschiedlich ausgeprägt sind. Die unterschiedliche Gensequenz und Regulation des VDR ist hoch kompliziert und in ihrer Ganzheit nicht verstanden, es wird jedoch angenommen, dass der Polymorphismus des Rezeptors einen Einfluss auf das Brustkrebs-Risiko des Individuum hat. Wie dieser aussieht untersuchten Zhang und Mitarbeiter (2014) in einer Meta-Analyse mit 39 Studien und sie fanden deutliche Hinweise für den Zusammenhang zwischen bestimmten Genabschnitten des VDR und dem Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Das Ergebnis ist allerdings durch eine grosse Heterogenität der eingeschlossen Studien beeinflusst und Einflusses ethischer und populationsgebundener Faktoren, der das Risiko an sich bereits beeinflussen können, wurde nicht beachtet (Khan et al. 2014; Zhang & Song, 2014). In wieweit der Genpolymorphismus im Stoffwechsel von Vitamin D eine Rolle spielt, konnte eine gerade publizierte Untersuchung zeigen (Reimers et al., 2015). In einer Fall-Kontroll-Studie mit 967 an Brustkrebs erkrankten Frauen untersuchten die Forscher die genetische Variabilität des VD Rezeptors, den der hydrolysierenden Enzyme 1α Hydrolase und 25Hydrolase, sowie den des Vitamin-D Bindungsprotein und ihre Bedeutung im Hinblick auf die Erkrankung. Sie konnten so verschiedene genetische Polymorphismen im Vitamin D Stoffwechsel einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko zuordnen. Dieser Polymorphismus liefert uns eine mögliche Erklärung, warum die Studienergebnisse beim Menschen so heterogen sind und er weist auf eine bedeutsame genetische Variation der am Vitamin D Metabolismus beteiligten Stoffwechselkomponenten und ihrer aktiven Rolle. Mit anderen Worten heisst das, der Vitamin D Stoffwechsel ist individuell unterschiedlich und damit auch das Ansprechen auf eine Vitamin D Therapie und die Vergleichbarkeit der Studien, in denen die Vitaminaufnahme nur geschätzt wird, aber nicht gemessen, ist dadurch erheblich beeinträchtigt.

Die Bedeutung des Vitamin D Rezeptors wurde mit der Entdeckung, dass der VD Rezeptor bei Brustkrebszellen reduziert ist oder ganz fehlt, weiter verstärkt und führte zu einer

gezielten Forschung mit der Hoffnung einer therapeutischen Intervention am VD Rezeptor der Tumorzelle (Narvaez et al., 2014). In einer Untersuchung mit 136 Brustkrebspatientinnen war der Krankheitsrückfall bei Frauen mit einem VDR-negativen Tumor verglichen mit denen, die eine VDR positiven Tumor hatten, signifikant früher (Berger et al, 1991). Eine spätere Untersuchung fand jedoch heraus, dass die meisten Mammakarzinome VDR positiv sind und scheinbar nur die aggressivsten Formen eine deutlich reduzierte Expression des Rezeptors besitzen. Es zeigten sich die Tumore mit der höchsten Expression sowohl des Vitamin D Rezeptors als auch von Östrogen – und Androgenrezeptor in den Studien mit der besten Prognose. Daraufhin stellt sich die Frage, ob es alleine der Vitamin D Rezeptor der Tumorzelle ist, der die Prognose beeinflusst, oder ob nicht noch andere Faktoren daran beteiligt sind (Welsh, 2012; Santagata et al., 2014; Narvaez et al. 2014).

Nicht nur genetische Bedingungen und auch bestimmte Onkogene (Gene, die potentiell Karzinome auslösen können) beeinflussen die Ausprägung und Aktivität der VD Rezeptors, sondern auch das Calcitriol selber, sowie Östrogene und Wachstumsfaktoren. Die Regulation des Rezeptors durch die Östrogene wird in Bezug auf das Mammakarzinom wahrscheinlich der klinisch relevanteste Faktor sein, was in-vitro Studien zeigten (Narvaez et al. 2014). In Tierversuchen war die Gabe eines VDR Agonisten, also einer Substanz, die den Rezeptor stimuliert, mit einem reduzierten Tumorwachstum verbunden und die vermehrte Zufuhr von Vitamin D (5000 IE Vitamin anstelle von 1000 IE, wie sie im Nagetierfutter standardmässig vorhanden ist) zeigte einen hemmenden Einfluss auf das Wachstum und Fortschreiten der bösartigen Brusttumoren bei Mäusen (Swami et al. 2012). Neben der Tumorzelle selber ist auch ihre Umgebung ein wichtiger Einflussfaktor und so kommt der Entdeckung des Enzyms 1α Hydroxylase (CYP27B1) in den umgebenden Fettzellen der Brust eine Bedeutung zu. Das hiesse, dass die Fettzelle selber die aktive Form des Vitamin D generieren kann und damit über den VD Rezeptor ihr eigenes Zellwachstum beeinflusst. Interessanterweise wurde bei Brustkrebszellen eine verminderte Aktivität der 1α Hydroxylase beobachtet. Welcher Mechanismus dem zugrunde liegt und welche Bedeutung das letztlich hat, ist noch unklar (Welsh, 2012).

Die komplexen zellulären Zusammenhänge und Abläufe zwischen dem Vitamin D selber, dem Vitamin D Rezeptor und der Brustkrebszelle mit ihren Auswirkungen auf die Entstehung und/oder das Fortschreiten von Brustkrebs, sind durch diverse Zellversuche und Tierexperimente zwar deutlicher geworden, aber trotzdem bleiben immer noch viele Fragen offen. Inwieweit sie das therapeutische Vorgehen beeinflussen werden, bleibt abzuwarten und

insbesondere die grossen Hoffnungen eines therapeutischen Einsatzes am Vitamin D Rezeptor der Krebszelle sind (noch) nicht erfüllt.

4.3 Vitamin D und Brustkrebs

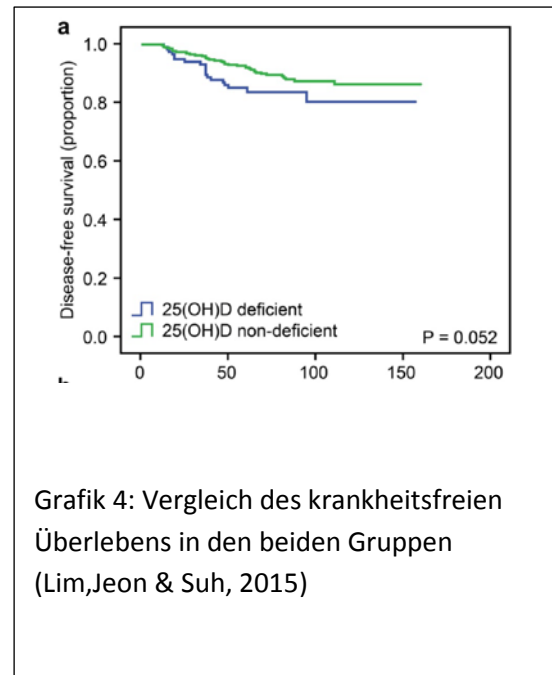
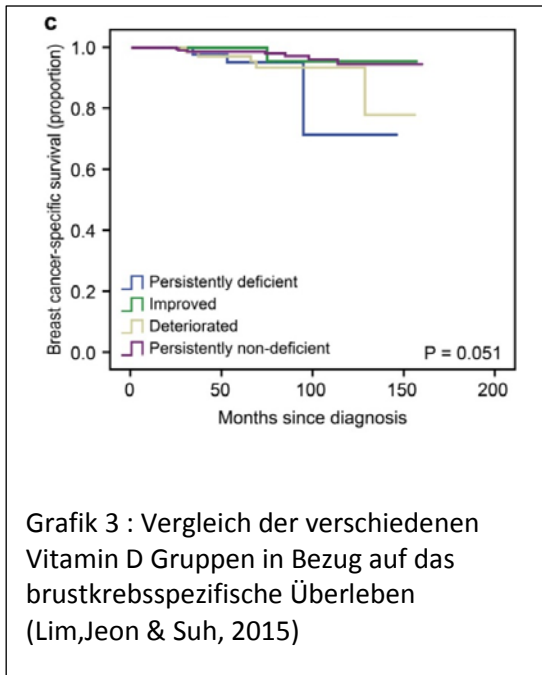
Das Interesse an der Rolle von Vitamin D in Bezug auf die Entwicklung von Krebs entwickelte sich aus ökologischen Studien heraus, die eine höhere Krebsinzidenz in Ländern weiter weg von Äquator und mit geringerer Sonnenexposition beobachteten (Lohmann, 2014, Crew 2013). Geringere Sonneneinwirkung (UVB Strahlen), geringere Vitamin D Zufuhr und niedrigere Vitamin D Spiegel zeigten sich in vielen ökologischen und epidemiologischen Studien mit einer höheren Krebsrate vergesellschaftet (van der Rhee ,Coerbergh & de Vries, 2009). Aus dieser Beobachtung entwickelte sich eine rege Forschungstätigkeit und viele Fragen und Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Krebs sind seither aufgedeckt worden. Die in den klinischen Untersuchungen gefundenen heterogenen Ergebnisse verhindern jedoch bis heute eindeutige Empfehlungen (Lohmann, 2014, Crew, 2013, Chlebowski 2013). Ergebnisse aus grösseren Untersuchungen, die die heute vorhandenen Kenntnisse in das Studiendesign einbauen und umsetzen und damit zu möglicherweise eindeutigeren Ergebnissen kommen, sind noch in der Erhebungsphase.

Es konnte festgestellt werden, dass viele Frauen mit Brustkrebs einen sehr geringen Vitamin D Spiegel haben. Beispielsweise hatten in der Untersuchung von Crew und Mitarbeiter (2009) 74 Prozent der Frauen mit Brustkrebs einen Vitamin D Spiegel von unter 20ng/ml. Die zusätzliche Einnahme von täglich 400 IE Vitamin D führte bei weniger als 15 Prozent zu einer Verbesserung des Wertes. Bei Peppone hatten 66.5 Prozent der 224 Frauen mit Brustkrebs einem Wert von unter 32ng/ml und nur die höher dosierte Supplementation von 50 000 IE wöchentlich führte zu einem signifikanten Anstieg des Vitamin D Level (Peppone et al., 2011, Peppone et al., 2012). In der einer multizentrischen Kohortenstudie hatten lediglich 13% der Frauen mit Brustkrebs einen Serumlevel über 30ng/ml (Singh et al., 2012). Es drängt sich die Frage auf, ob das nur Zufall ist, oder ein ursächlicher Zusammenhang besteht? Und wenn eine erkrankte Frauen mit einen niedrigen Vitamin D Wert diesen verbessert, ob und was für einen Einfluss es auf das Überleben hat?

Die Studienergebnisse hierzu sind nicht einheitlich. Goodwin und Mitarbeiter (2009) zeigten bei über 500 Frauen mit Brustkrebs das ein ausreichender Vitamin D Spiegel mit einem statistisch signifikant verbesserten krankheitsfreien und Gesamt-Überleben verbunden war,

dagegen konnte dieser Zusammenhang bei einer Fall-Kontrollstudie innerhalb des WHEL (Womens Healthy Eating and Living) Trial nicht gefunden werden. In der Gruppe der Frauen mit dem geringsten Vitamin D Wert zeichnete sich lediglich bei dem Kollektiv der prämenopausalen Frauen die Tendenz eines leicht fortgeschrittenen Krankheitsstadium ab (Jacobs et al. 2011). Eine norwegische populationsgestützte Studie konnte dagegen ein signifikant erniedrigtes Risiko für eine brustkrebsspezifische Sterblichkeit bei den Frauen nachweisen, die einen Vitamin D Wert von über 35ng/ml hatten (Tretli et al., 2012). In einer deutschen Studie mit 1259 Frauen hatte die Gruppe mit den niedrigsten Vitamin D Werten (unter 14ng/ml) im Vergleich zu der mit den höchsten (über 22ng/ml) ein linear ansteigendes Risiko für einen Tod und das Auftreten von Fernmetastasen (Vrieling et al., 2011). Und in einer Metaanalyse mit 5691 Patientinnen kommen Rose et al. (2013) zu dem Schluss, dass es eine mögliche Verbindung gibt zwischen einem niedrigen Vitamin D Wert und einem ansteigenden Rückfallrisiko bei Frauen mit Brustkrebs.

Die Vergleichbarkeit dieser Studien ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und der Verwendung verschiedener Messmethoden nicht ganz einfach. Oftmals wurde der Vitamin D Wert nur zu einem und dann nicht fest definierten Zeitpunkt bestimmt (mal vor oder mal nach Therapiebeginn – beispielsweise wurde in der WHEL Studie der Wert teilweise erst 2 Jahre nach Abschluss der Therapie bestimmt) und ein Verlauf ist nicht dokumentiert worden. In diesem Zusammenhang ist eine gerade veröffentlichte koreanische Studie mit 469 Frauen mit der Diagnose Brustkrebs interessant, in der eine Veränderung des Vitamin D Spiegels auf den Verlauf der Erkrankung untersucht wurde (Lim, 2015). Die Untersucher bestimmten den Vitamin D Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose und unterteilten die Frauen in 2 Gruppen: die Gruppe mit einer unzureichenden Vitamin D Versorgung (118 Frauen mit einem Wert unter 20ng/ml) und die mit einer ausreichenden (351 Frauen mit einem Wert über 20ng/ml). Jährlich wurde dann der Vitamin D Spiegel überprüft und in einer 4jährigen Beobachtungszeit der Verlauf untersucht. Die Untersucher unterteilten die Gruppe dann in vier Untergruppen: Vitamin D Spiegel gleichbleibend ausreichend oder gleichbleibend nicht ausreichend und Vitamin D Spiegel verbessert oder verschlechtert. Sie konnten zeigen, dass die Frauen in den Gruppen in der sich der Vitamin D Spiegel innerhalb eines Jahres verbessert hatte oder auch permanent ausreichend gewesen war, ein statistisch signifikant besseres Überleben hatten, was sich insbesondere bei den älteren Patientinnen und bei den Frauen mit einer fortgeschrittener Erkrankung bemerkbar machte (Lim, Jeon & Suh, 2015; siehe auch Grafik 3 und Grafik 4).



Diese Untersuchung zeigt eindrücklich die Bedeutung eines ausreichenden Vitamin D sowie den Effekt einer Verbesserung bei schlechtem Spiegel - immerhin hatten die Frauen, die einen verbesserten Vitamin D Wert innerhalb eines Jahres nach Diagnose erreichten, ein verbessertes Überleben. Die Fallzahl dieser Studie wird zu klein sein, um eine nachhaltige Veränderung bewirken zu können. Es wurden zudem keine Faktoren des Lebensstils (körperliche Aktivität, Ernährung, Körpergewicht) erfasst, die bekanntermassen einen Einfluss auf das Überleben haben. Zusätzlich ist die Nachbeobachtungszeit mit 4 Jahren eher kurz und zu fragen, ob der Grenzwertes von 20 ng/ml nicht zu niedrig gewählt ist.

Wir müssen uns fragen, welcher Vitamin D Wert ist optimaler Weise anzustreben ist, welcher Wert für bestmögliche Stoffwechselbedingungen erreicht werden sollte und in welcher Menge - insbesondere in der präventiven Situation- substituiert werden sollte? Fragen, die immer wieder diskutiert werden und die aufgrund ethnischer und kultureller Unterschiede zwischen der asiatischen und westlichen Bevölkerung möglicherweise auch unterschiedliche Strategien erfordern. Die koreanische Studie hatte den Cut-off bei 20 ng/ml gesetzt, was möglicherweise bei asiatischen Frauen auch ausreichend sein könnte. Bei den westlichen Frauen sind aufgrund anderer Lebensgewohnheiten vielleicht andere Werte notwendig. In einer gepoolten Analyse von zwei grossen Studien aus England und den USA wurde bei Serumkonzentration von mehr als 50 ng/ml ein 50% geringeres Risiko für eine Brustkrebserkrankung gefunden, wenn die Gruppe der Frauen mit der höchsten Konzentration mit der Gruppe der unterversorgten

Frauen verglichen wurde (Garland et al. 2007). Zurzeit scheint sich für westliche Untersuchungen ein vorsichtiger Wert von über 30ng/ml zu etablieren. Es gibt aber Anhaltspunkte, dass dieser Wert noch zu niedrig ist und gute Effekte erst ab dem Vorliegen höherer Serumkonzentrationen zu erwarten sind (Holick et al. 2007; Garland et al., 2007; Crew et al., 2009; Peppone et al. 2011; Bilinsky et al. 2013; Crew, 2013). Die heute in den USA empfohlene Substitution von 600 IE für unter 70jährige und 800 IE für die über 70jährigen dürfte kaum ausreichen um suffiziente Vitamin D Werte zu erreichen - um einen Level von über 50ng/ml zu erreichen sind durchschnittlich wahrscheinlich 3000-4000 IE Vitamin D täglich nötig, ein Vielfaches der empfohlenen Menge (Crew, 2013). Die im individuellen Fall ausreichende Ergänzung benötigt die Bestimmung eines Serumwertes, weil wie Eingangs besprochen, die Ansprechrate der Vitamin D Ergänzung individuell sehr unterschiedlich sein kann. Die immer wieder geäußerte Sorge um eine toxische Wirkung bei einer Überdosierung mit einer Erhöhung des Calciumspiegels, der vermehrten Bildung von Nierensteinen und dem Auftreten von kardialen Problemen scheint unbegründet, da in Untersuchungen Dosen von über 7000 IE täglich bis zu 20 Wochen keine toxischen Wirkungen zu Folge hatten (Hathcock et al., 2007; Heaney et al., 2015).

Eine weitere Kontroverse ist die Frage, ob es einen optimalen Zeitpunkt für eine Vitamin D Supplementierung gibt (beispielsweise in der Pubertät, der Zeit der Entwicklung der Brustdrüse) und ob die Menopause eine Rolle spielt. Bauer und Mitarbeiter (2013) fanden in einer Metaanalyse prospektiver Studien einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen dem Risiko an Brustkrebs zu erkranken und der Höhe des Vitamin D Spiegels in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. Bei postmenopausalen Frauen war eine Erhöhung des Vitamin D Spiegels um 5ng/ml mit einer 12%igen Reduktion des Brustkrebsrisikos verbunden, der Schwellenwert lag bei 27ng/ml, von dem ab sich die protektive Wirkung dann abflacht (Bauer et al., 2013). Diese Ergebnisse bestätigten die Arbeit von Crew et al. (2009) die einen deutlichen Effekt (ca. 40 Prozent Risikoreduktion bei einem Vitamin D Wert über 40ng/ml) bei postmenopausalen Frauen zeigen konnte. Beide Studien konnten keine Effekte bei prämenopausalen Frauen nachweisen. Sie stehen in Widerspruch zu zwei asiatischen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Auftreten von Brustkrebs lediglich bei prämenopausalen Frauen zeigen konnten (Lee et al. 2011; Kawase et al. 2010) Ursächlich für diese Diskrepanz könnten methodische Mängel der asiatischen Studien sein, in denen beispielsweise die Vitamin D Zufuhr nur geschätzt wurde, die Beobachtungszeit kurz war und die insgesamt eine jüngere Studienpopulation untersuchte (der Hauptanteil der Frauen war unter 50 Jahre). Aber auch in der grossen Nurse Health Studie sowie der Women's Health

Study mit 88891 respektive 31487 Teilnehmerinnen konnte ein protektiver Effekt nur bei prämenopausalen Frauen gefunden werden, nicht bei postmenopausalen (Shin et al., 2002; Lin et al., 2007). Und in einer Subgruppe einer grossen Präventionsstudie (Cancer Prevention Study II im Nutrition Cohort) hatte ein guter Vitamin D Spiegel kein geringeres Brustkrebsrisiko zur Folge (Mc Collough et al., 2009).

Woher kommen diese Diskrepanzen? Als mögliche Ursache kommt die fehlende Analyse des Vitamin D Spiegels in Betracht. Der Vitamin D Wert wurde aufgrund der Aufnahme geschätzt, wodurch im Prinzip keine verlässliche Aussage über die Blutkonzentration und damit wirksame Menge im menschlichen Körper gemacht werden kann. Wie die Arbeit von Crew (2009) zeigte, lassen sich Wirkungen erst bei entweder sehr tiefen oder aber bei deutlich höheren Blutwerten zeigen, dazwischen ist möglicherweise der Effekt viel zu klein um sich statistisch bemerkbar zu machen. Studien, die den Serumwert gemessen haben, waren dann auch eher in der Lage Effekte aufzuzeigen (Abbas et al., 2008; von Morh et al., 2011; Vrieling et al., 2011, Sperati et al., 2013).

In einer Metaanalyse mit 30 prospektiven Studien bei insgesamt 6092 Frauen mit Brustkrebs kamen Kim und Je (2014) zu dem Schluss, dass ein hoher Vitamin D Spiegel nur schwach mit einer verringerten Brustkrebsinzidenz, also der Neuerkrankung verbunden ist, sich der Effekt jedoch stärker auf ein verbessertes Überleben nach Brustkrebs bemerkbar machte. Eine weitere Metaanalyse aus dem gleichen Jahr mit 4413 Frauen bestätigt das Ergebnis von Kim und Je. Hier ergab sich eine reduzierte Mortalität bei Frauen mit Brustkrebs, die einen Vitamin D Spiegel über 30ng/ml hatten gegenüber der Gruppe von Frauen mit einem Vitamin D von unter 20ng/ml (Maalmi et al. 2014)

Lohmann & Goodwin (2014) stellen sich die Frage, ob Vitamin D als neues Antikrebsmittel zu bezeichnen ist und kommen zu dem Schluss, dass die Evidenz für eine generelle Vitamin D Substitution nicht ausreichend ist. Ihre kritische Einschätzung bezieht sich auf die problematische Datengewinnung der Observations- und epidemiologischen Studien, die für Störfaktoren anfällig sind und in denen sich ein kausaler Zusammenhang nur schwer darstellen lässt. Sie fordern Untersuchungen in denen die vielfältigen Einflussfaktoren (wie Körpergewicht, Ernährungsgewohnheiten und körperliche Aktivität) auf den Vitamin D Spiegel einerseits und auf den Krankheitsverlauf andererseits Beachtung finden. Sie hinterfragen weiter die Umsetzbarkeit der positiven präklinischen Untersuchungen auf die Gegebenheiten bei den verschiedenen Menschen und den Nutzen im klinischen Alltag. Sie fordern insbesondere Studien, die die Dauer und die Dosis eine Vitamin D Supplementation

und die Kontrolle der Blutkonzentrationen in Bezug auf klinische Effekte untersuchen. (Lohmann & Goodwin, 2014). Eine grosse Metaanalyse aus individuellen Teilnehmerdaten von prospektiven Kohortenstudien aus Europa und den USA kommt dagegen zu dem Erkenntnis, dass Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Prognose aller Krebserkrankungen spielt (Schöttke et al., 2014), wobei die Autoren die Kausalität offen lassen, das heisst sie nicht unterscheiden können, ob der erniedrigte Vitamin D Spiegel nicht auch eine Folge und nicht die Ursache der Krebserkrankung sein könnte. Einen kausalen Zusammenhang verneint eine Umbrella-Bewertung (107 systematische Reviews, 74 Metaanalysen von Beobachtungsstudien über Plasma-Vitamin-D Konzentrationen, 87 Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien über eine Vitamin D Supplementation) weil randomisierte Studien zu dieser Fragestellung fehlen. Die Autoren schliessen aber eine Bedeutung von Vitamin D in der Krebsentstehung auch nicht aus (Theodoratou et al., 2014).

4.4 Vitamin D und die Folgen einer Brustkrebstherapie

Die langjährige (5-10 Jahre) Antihormontherapie beim hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom ist ein wichtiger Therapiebestandteil, der aber teilweise erhebliche Nebenwirkungen hat und die Therapieadhärenz beeinflusst. Geschätzte 30 Prozent der Frauen brechen diese wegen unerträglicher Begleitscheinungen vorzeitig ab (Murphy et al., 2012; Henry et al., 2012). Insbesondere die muskuloskelettale Nebenwirkungen der Aromatasehemmer-Therapie belasten die Frauen stark und die Gelenkbeschwerden, sowie die Bewegungseinschränkungen durch eine erhöhte Steifigkeit der Gelenke sind oft unerträglich. Nach neueren Erkenntnissen werden Vitamin D Level über 40ng/ml als optimal für eine reibungslose Muskel-Skelett-Funktion erachtet (Khan et al, 2010), einen Wert, den die Frauen im Kollektiv der Brustkrebspatientinnen nur in ca. 10-20% erreichen (Crew et al. 2009; Khan et al 2010, Singh et al. 2012). Könnte ein optimaler Vitamin D Spiegel die Beschwerden nicht bessern?

Dieser Frage gingen Khan und Mitarbeiter (2010) nach und zeigten in einer prospektiven Studie mit 60 Frauen mit Brustkrebs, dass einerseits die Supplementation mit 50 000 IE Vitamin D pro Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen zu einem guten Anstieg des Vitamin D Wertes führte (bereits nach 6 Wochen hatten die meisten Frauen einen Wert über 40ng/ml), keine unerwünschten Wirkungen auftraten und die Gelenkbeschwerden bei den Frauen, die Werte über 66 ng/ml hatten gegenüber denen die darunter lagen, deutlich reduziert

waren (Khan et al., 2010). Diese Arbeit wurde von Rastelli et al. (2011) bei 60 Frauen bestätigt. Er zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der durch die antihormonelle Therapie bedingten Beschwerden nach bereits 2, aber deutlicher noch nach 6 Monaten in der Gruppe der Vitamin-Supplementation (50 000 IE pro Woche für 4 Monate). Inwieweit die Spiegel des Vitamin D anstiegen kann nicht gesagt werden, da in dieser Studie keine Verlaufswerte erhoben wurden. Singer et al. konnten in einer prospektiven Kohortenstudie an 52 Patientinnen zeigen, dass erniedrigte Vitamin D Werte (unter 40 ng/ml) mit einer erhöhten Symptomatik verbunden war (Singer et al, 2012). In einer späteren Substudie konnte er diese Ergebnisse bestätigen (Singer et al., 2014). Dagegen wurde im Rahmen einer grossen präventiven Studie (IBIS II Studie) eine Verbindung zwischen Vitamin D und Gelenksbeschwerden unter einer Aromatasetherapie nicht gefunden, es zeigte sich lediglich ein geringer positiver Effekt ab, der aber kein Signifikanzniveau erreichte (Singh et al., 2012). Die Anzahl der untersuchten Patientinnen ist bisher klein, aber wenn wir uns die vielen weiteren positiven Aspekte einer guten Versorgung mit Vitamin D in Erinnerung rufen, dann rechtfertigt sich eine Kontrolle des Vitamin D Spiegels und gegebenenfalls Ergänzung allemal (Brant, 2012).

Eine weitere Begleiterscheinung der antihormonellen Therapie ist der Knochenverlust unter der Einnahme eines Aromatasehemmers. Der typische Verlauf einer Osteopenie oder Osteoporose konnte mit einer guten Vitamin D Versorgung vermindert werden, ein Level von über 40ng/ml war mit einem statistisch signifikant geringerem Knochenverlust verbunden (Prieto-Alhambra et al., 2012).

Ebenfalls diskutiert wird eine positive Wirkung von Vitamin D auf das Fatigue-Syndrom, einem chronischen Erschöpfungszustand, den insbesondere Krebspatienten auch noch Jahre nach Abschluss der Therapie entwickeln und der ihre Lebensqualität massiv beeinträchtigt. In einer Studie mit 69 Brustkrebs-Patientinnen mit defizitärem Vitamin D Spiegel verbesserte sich der Fatigue-Score nach 3 Monaten unter einer Vitamin D Substitution (Bazzan et al., 2013). Diese mögliche Assoziation wurde in einer Studie von Roy und Mitarbeitern an Patienten mit Fatigue (ohne Karzinomdiagnose) bestätigt. 77% der 174 Patienten hatten einen erniedrigten Vitamin D Spiegel, der sich unter einer Substitution deutlich verbesserte und dann mit signifikant besseren Fatigue-Scores verbunden war (Roy et al., 2014).

4.5 Zukunftsaussichten

Laufende Studien adressieren die Fragestellung eines Zusammenhanges zwischen dem Vitamin D Spiegel und dem Auftreten und/oder Fortschreiten einer (Brust-)Krebserkrankung und deren Resultate werden mit Spannung in ein paar Jahren (ca. 2017-2020) erwartet. Die VITAL Studie untersucht an 20000 Männern und Frauen den Effekt einer Vitamin D Supplementation von 2000 IE täglich, die Auswirkungen der Einnahme von 1 g Omega 3 Fettsäuren täglich, die Kombination von beiden gegenüber Placebo. Das primäre Untersuchungsziel ist bei einer mind. 5 jährigen Überwachungszeit das Auftreten von Krebserkrankung sowie das von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes. Eine finnische Studie (FIND) untersucht bei 18000 älteren Menschen den Effekt von 1600 IE, 3200 IE Vitamin D und Placebo auf die Entwicklung von Krebserkrankungen, Herzkreislauferkrankungen und Diabetes und eine englische Studie (VIDAL) an 20000 Menschen den Effekt von 60000 IE monatlich (entsprechend 2000 IE täglich) auf die Lebensdauer. Eine weitere Studie geht der Frage nach, inwieweit eine Vitamin D Supplementation von 4000 IE täglich auf die Lebensqualität und die Fatigue bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung auswirkt (Martinez-Alonso et al., 2014). Wir werden in der Zukunft weitere Daten und noch mehr Erkenntnissen erhalten und erhoffen uns damit detailliertere Empfehlungen machen zu können.

4.6 Zusammenfassung

Das Wissen um die Wirkung von Vitamin D, das wir aus den präklinischen Studien erhalten haben, erscheint ein vielversprechendes Tool für einen präventiven und/oder therapeutischen Einsatz einer Vitamin D Supplementation beim Menschen. Die epidemiologischen und klinischen Studien tun sich jedoch schwer das zu bestätigen und insofern lässt sich nach Meinung der Experten bisher (noch) keine klare Evidenz ableiten. Insbesondere die Supplementation erscheint ihnen fragwürdig. Neuere Studien mit dem Fokus auf die Messung des Vitamin D Spiegels im Blut als Marker für die individuelle Vitamin D Versorgung scheinen die Zusammenhänge besser darstellen zu können und lassen präzisere Untersuchungen mit genaueren Ergebnissen entstehen. Nach wie vor ist die nötige Vitamin D Dosis, der optimale Vitamin D Blutwert und die Zeit und Dauer der Ergänzung nicht klar und Gegenstand intensiver Diskussionen und erweiterter Forschung. Der heutige Kenntnisstand zeigt –wahrscheinlich aufgrund eines Genpolymorphismus - eine grosse individuelle

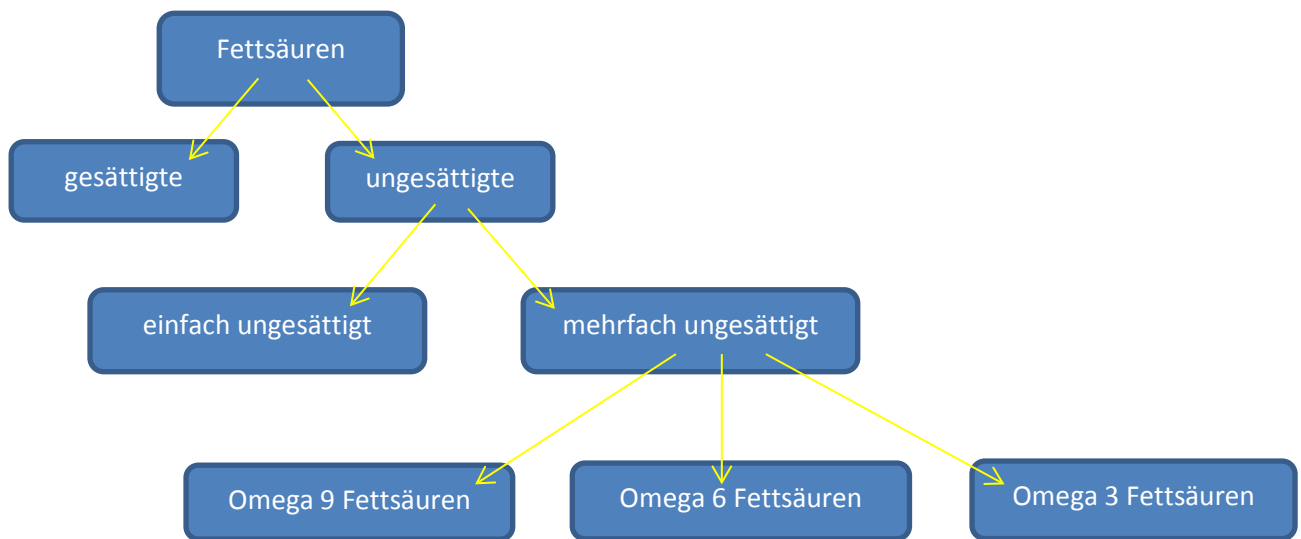
Schwankungsbreite, dem Rechnung getragen werden sollte. Es sollte nicht nach dem Giesskannen-Prinzip behandelt werden - möglichst viel unkritisch an alle verteilen - sondern sich eine Therapie durchsetzen, die aufgrund der individueller Laborparameter eine der Jahreszeit und den persönlichen Lebensbedingungen angepassten Dosis verabreicht. Die Datenlage reicht in Bezug auf den zu erwartenden positiven Nutzen und den fehlenden Schaden definitiv aus ein solches Vorgehen zu unterstützen.

5. Fettsäuren und ihre physiologische Bedeutung

5.1 Der Aufbau der Fettsäuren

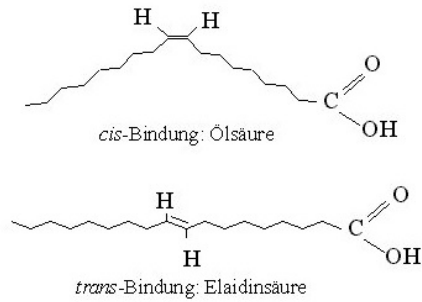
Lipide sind chemisch Ester von Fettsäuren mit organischem Alkohol wie Cholesterol, Glycerol und Sphingosine. Vor der Veresterung sind sie an Plasmaalbumin gebunden und zirkulieren im Blut als Lipoproteine. Fettsäuren bestehen aus Kohlenstoffketten unterschiedlicher Länge (2-36 Kohlenstoffatome) und werden einerseits nach der Länge ihrer Ketten und andererseits nach ihrer Anzahl von Doppelbindungen zwischen zwei Kohlenstoffatomen in Sättigungsgrade eingeteilt. Ist keine Doppelbindung vorhanden, spricht man von gesättigter Fettsäure (engl. saturated fatty acid, SAFA), bei Fettsäuren mit einer Doppelbindung von einfach (engl. monosaturated acid, MUFA) oder bei mehr als einer Doppelbindung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (engl. Polysaturated fatty acid, PUFA). Bis zu einer Länge von maximal 9 Kohlenstoffatome kann der Mensch Fettsäuren selber herstellen, für die längeren Ketten fehlt ihm das Enzym Desaturase und insofern muss er diese mit der Nahrung aufnehmen – man spricht von essentiellen Fettsäuren.

Schema der Einteilung der Fettsäuren:



Die Doppelbindungen fixieren die räumliche Anordnung der Kohlenstoffketten in der Fettsäure. Die Achse der Kohlenstoff – (C-C-) Bindung ist starr und gibt die räumliche Achsenknickung der Fettsäure vor. Unterschieden werden bei der C-C-Bindung sogenannte cis- und trans- Konfigurationen (siehe Grafik 6), wobei in der cis- Anordnung die Substituenten (gleichartigen Reste) auf derselben Seite der Doppelbindung liegen, bei der trans-Fettsäure auf gegenüberliegenden. Die Cis-Form bedingt einen Achsenknick von ca. 30 Grad wodurch eine grössere Fläche entsteht, der Schmelzpunkt sinkt und die Kristallbildung erschwert ist. Fast alle in der Natur vorkommenden Fettsäuren haben die cis-Form, die eine Voraussetzung für ihre biologische Wirksamkeit und die Bildung der Eicosanoide ist (siehe unten). Trans-Isomere kommen in der Natur höchst selten vor und entstehen hauptsächlich im Rahmen der industriellen Fettherstellung bei der Raffination von Ölen und in Härtingsprozessen (Hydrierung) und sind daher ein grosser Bestandteil von Fertigprodukten.

Cis und Trans-Form



Grafik 5: Beispiele einer Cis- und Transbindung (www.inform24.de)

An den Fettsäuren wird ein Carboxyl- (COOH) und Methyl- (CH₃) Ende unterschieden. Die Zählung der Kohlenstoffatome beginnt am Carboxylende, die Zählung der Doppelbindungen am Methylende. Die Einteilung der mehrfach ungesättigten FS erfolgt entsprechend der Lage der ersten Doppelbindung, das heisst beispielsweise bei Omega3-Fettsäuren befindet sich die erste Doppelbindung zwischen dem 3. und 4. Kohlenstoffatom.

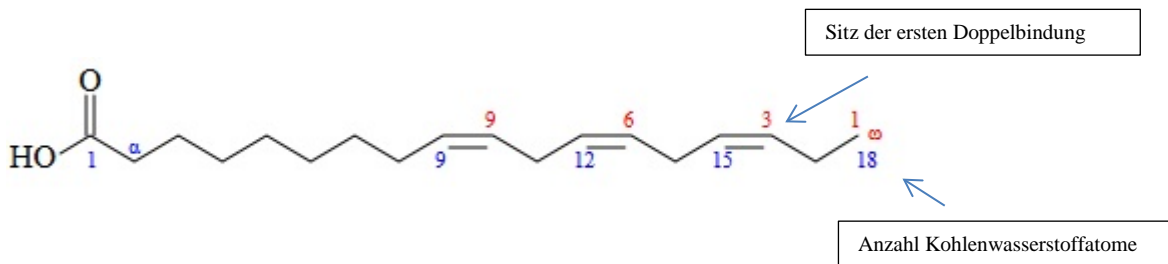


Abb. 6: Omega 3 Fettsäure (alpha-Linolensäure) (wikipedia.org/wiki/Omega-n-Fettsäuren)

Die Stufe der Sättigung, also die Anzahl der Doppelbindungen in der cis-Konfiguration, beeinflusst die Viskosität der Zellmembranen und damit auch die Funktion der assoziierten Proteine (Enzyme, Rezeptoren, Transportfunktionen und die Ionenkanäle). Die Zusammensetzung der Fettsäuren ist primär genetisch festgelegt und je nach Spezies und

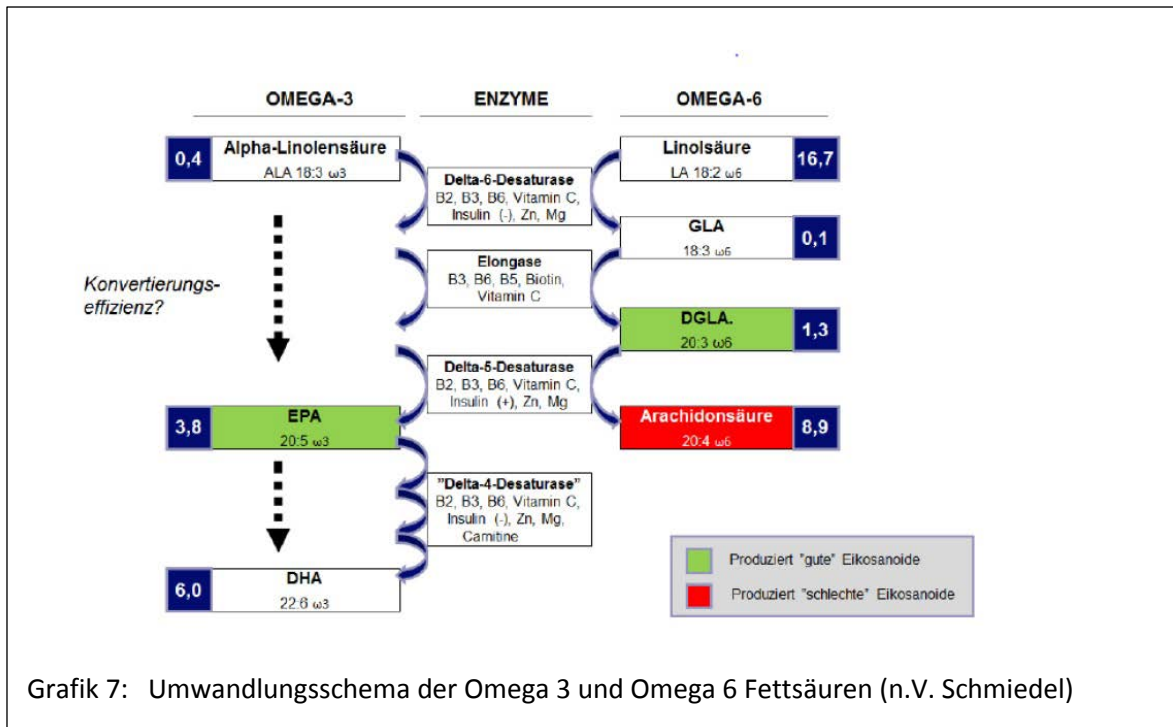
Gewebe unterschiedlich. Diese genetische Disposition kann über die Ernährung beeinflusst werden und so werden verschiedene, vor allem chronische Erkrankungen auf eine Verschiebung der alimentär zugeführten Fettsäurekomponenten zurückgeführt. Die unterschiedliche metabolische Aktivität der Menschen führt zu einer variablen Enzymaktivität und der Genpolymorphismus der Enzyme, hier vor allem die am Stoffwechsel der Fettsäuren beteiligten Desaturasen, ist an einer unterschiedlichen Fettsäurezusammensetzung des individuellen Menschen beteiligt. Mit anderen Worten: nicht nur die genetische Disposition des Menschen sondern auch die Art der Ernährung bestimmt sein individuelles Fettsäuremuster. Wir können daher auch nicht automatisch von der Nahrung auf die Gewebeversorgung schliessen, aber mit der Ernährung das Fettsäureprofil beeinflussen.

5.2 Fettsäuremetabolismus

Fettsäuren können im menschlichen Organismus bis zu einer Kettenlänge von 9 Kohlenstoffatomen endogen synthetisiert werden, das heisst die langkettigen FS wie beispielsweise Linolsäure (LA) und Alphalinolensäure (ALA) müssen mit der Nahrung aufgenommen und im Körper durch die Enzyme Elongase und Desaturase verlängert und entsättigt werden. Nach der Aufnahme der FS im Darm erfolgt die Emulgation durch die Gallensäuren und die Spaltung durch Lipasen in freie Fettsäuren und Glycerin, wodurch eine Diffusion in die Darmschleimhaut möglich wird. Die Speicherung erfolgt in den Adipocysten des Fettgewebes und bildet eine wichtige Energiereserve des Körpers, weil durch den Abbau der Fettsäuren Energie entsteht. Die Aufnahme und der Abbau von Fettsäuren wird durch Enzyme reguliert, die von hormonellen Einflüssen wie beispielsweise Insulin und Glucagon gegensätzlich verändert werden: Glucagon aktiviert die Lipolyse im Fettgewebe während Insulin die Speicherung aktiviert.

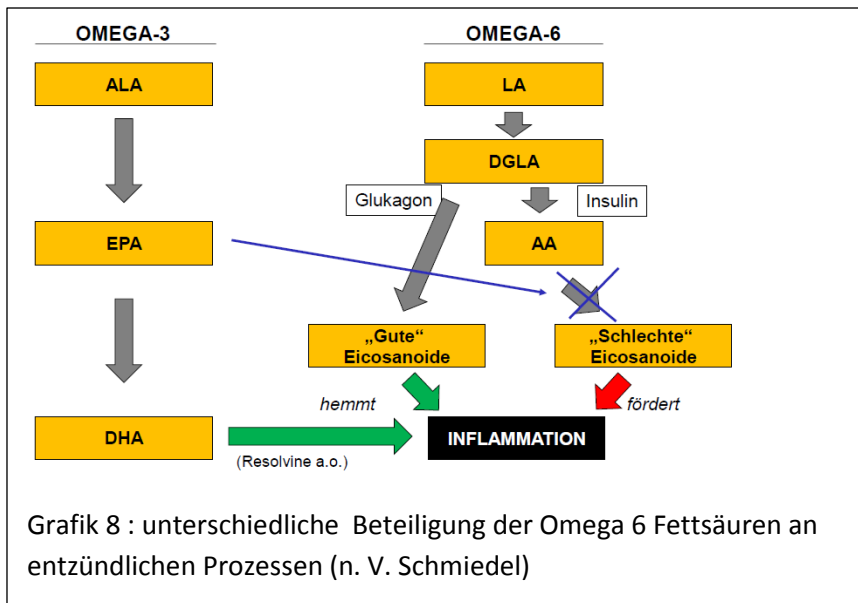
Die langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden in Omega 6 und Omega 3 Fettsäuren unterteilt und sind nicht in einander überführbar, was bedeutet, dass von der Muttersubstanz der Omega 3 Fettsäuren, der Alphalinolensäure (ALA), weitere Omega 3 Fettsäuren gebildet werden und von der Muttersubstanz der Omega 6 Fettsäuren, der Linolsäure(LA), weitere Omega 6 Fettsäuren. Die an dieser Metabolisierung beteiligten Enzyme werden jedoch von beiden genutzt, so dass hier eine Konkurrenzsituation entsteht, die der Kontrolle der jeweiligen Gegenseite dient. Oder anders ausgedrückt entsteht entweder

auf der Seite von Omega 3 Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) oder aber auf der Omega 6 Seite Arachidonsäure (AA) (siehe Grafik 8).



Dieser konkurrierende Mechanismus lässt sich von aussen beeinflussen und damit auch therapeutisch nutzen. Die Aktivität der an der Umwandlung beteiligten Enzyme ist von einer ausreichenden Konzentration diverser Vitamine und Spurenelemente abhängig, so dass ein Mangel an diesen eine verringert Produktion zur Folge hat, was dann beispielsweise die ohnehin geringe Umwandlung von EPA aus ALA (0,5-10 Prozent) noch weiter verkleinern würde. Aus EPA entsteht eine geringe Menge an DHA, was jedoch für eine ausreichende Konzentration nicht ausreicht. Aufgrund dieser nur geringen Konvertierungsrate von EPA und DHA gelten diese auch als bedingt essentiell.

Die Omega 6 Fettsäure Linolsäure wird über GammaLinolensäure (GA) in Dihomo-Gamma-Linolensäure (DGLA) metabolisiert und diese bildet je nach Stoffwechsellage entweder Arachidonsäure (unter dem Einfluss von Insulin) oder auch anti-inflammatorische Prostaglandine (unter dem Einfluss von Glucagon). Am Ende der Stoffwechselkette der Omega 3 und Omega 6 Fettsäuren stehen stoffwechselwirksame Metaboliten, die Eicosanoide mit ihren vielfältigen, teils gegensätzlichen Einflüssen (siehe Grafik 9).



Grundsätzlich gelten die ungesättigten Fettsäuren als nützlich und schützend für den menschlichen Organismus und die gesättigten Fettsäuren als eher ungünstig und schädigend. Ein besonders hohes Potential zur Bildung von Arteriosklerose wird den durch die industrielle Verarbeitung entstandenen Transfetten zugeschrieben, die das LDL Cholesterin doppelt so stark erhöhen wie die gesättigten Fettsäuren (Tvricka et al.2011).

5.3 Vorkommen und Aufgaben der verschiedenen Fettsäuren

Die verschiedenen Fettsäuren haben unterschiedliche Aufgaben im Organismus und ihre Zufuhr ist für den Menschen äusserst wichtig. Fettsäuren dienen einerseits der Energiegewinnung im Körper, sie verbessern die Aufnahme fettlöslicher Vitamine, sind Geschmacksträger und für die Wärmeregulation verantwortlich. Andererseits sind sie ein wesentlicher Baustein von Zellmembranen und beeinflussen deren Elastizität und viele ihrer Funktionen wie beispielsweise die Signalaufnahme, die Rezeptorfunktionen oder Signalübertragungen; sie haben hormonähnliche Wirkungen und beeinflussen Entzündungsprozesse.

Die Verteilung der Fettsäuren ist in den Nahrungsmitteln unterschiedlich und somit kann je nach zugeführtem Nahrungsmittel die Fettzusammensetzung im Menschen variieren. Gesättigte Fettsäuren finden wir hauptsächlich in Nahrungsmitteln wie rotes Fleisch, Wurst und Milchprodukten, Kokosöl und Kakaobutter. Gesättigte Fettsäuren und hier besonders die

Stearinsäure, werden für die Cholesterinerhöhung im Menschen massgeblich verantwortlich gemacht und sind vor allem über eine Erhöhung des Arteriosklerose fördernde Low Density Lipoprotein (LDL) für die arteriosklerotische Wirkung bekannt.

Der Hauptvertreter der einfach-ungesättigten Fettsäuren ist die Ölsäure, eine Omega 9 Fettsäure, die vor allem in Oliven-, Rapsöl, Avocado und Mango vorkommt. Einerseits wird auch der einfach-ungesättigten Fettsäure eine Erhöhung des LDL/HDL Quotienten zugeschrieben und damit ein erhöhtes Risiko für eine Arteriosklerose, andererseits zeigen Untersuchungen eine verringerte Thrombozytenaggregation, sowie entzündungshemmende Wirkung und einen schützenden Effekt im Hinblick auf die Entstehung maligner Tumore (Tvricka et al. 2011; De Lorgeril & Salen, 2014b, 2012; Pouchieu C. et al., 2014). Ob die Ölsäure alleine dafür verantwortlich ist oder aber die Komponenten einer solchen ölsäurereichen Ernährung, wie sie beispielsweise bei der als sehr gesund eingestuften mediterranen Kost mit viel Olivenöl, aber auch Fisch, Salat und Gemüse, kann nicht sicher beurteilt werden.

Zu den Vertretern der mehrfach-ungesättigten Fettsäuren gehören die Omega 6 und Omega 3 Fettsäuren. Die Mutter der Omega 6 FS, Linolsäure (LA) finden wir in unterschiedlichen Konzentrationen in Diestel-, Sonnenblumen-, Mais-, und Sojaöl und sie wird aus diesen in mehreren Schritten (siehe Grafik 8) in Arachidonsäure (AA) umgewandelt. Die Hauptquelle für AA ist aber die Ernährung selber: Fleisch, Wurstwaren, industriell verarbeitete Lebensmittel und Fastfood. Omega 6 FS werden in stoffwechselaktive Substanzen (Eicosanoide) umgewandelt, die unterschiedlichen Wirkungen im Körper haben. Die Ausgangssubstanz der Omega 3 Fettsäuren, die Alphanolensäure (ALA) findet sich hauptsächlich in Leinöl und weniger stark in den Ölen von Hanf, Raps, Weizenkeimen und Walnüssen. Dagegen können EPA und DHA nur über fette Fische (Sardinen, Lachs, Thunfisch und Makrele) und deren Öle, sowie über Krill (garnelenförmige Krebstiere) und Algen in ausreichender Menge zugeführt werden. Omega 3 Fettsäuren werden einer ganzen Reihe von positiven Effekten zugeschrieben auf die weiter unten näher eingegangen wird.

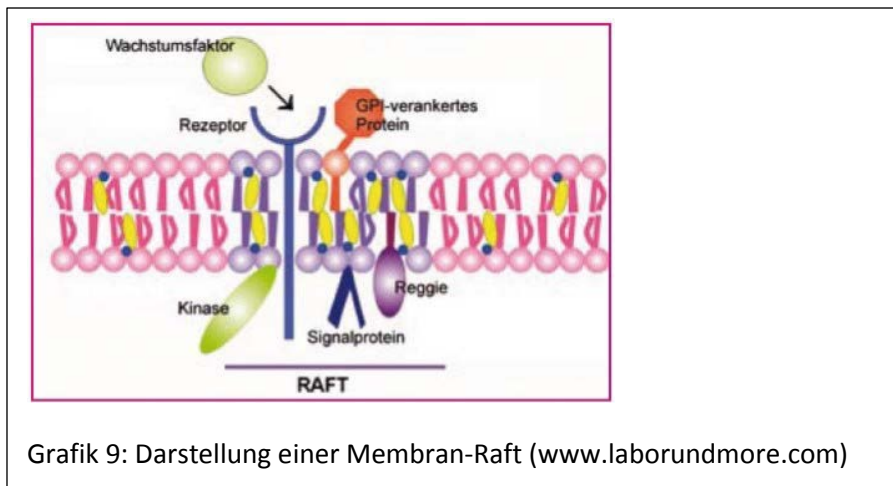
Transfette kommen in der Natur praktisch nicht vor, sondern sind das Ergebnis industrieller Fettverarbeitung. Sie entstehen bei der Härtung von Pflanzenfetten in der Margarineherstellung. Aber auch das starke Erhitzen ungesättigter Pflanzenöle führt zu einer Bildung von Transfetten, wie es beim Frittieren vorkommt. Den Trans-Fetten werden negative Folgen auf den Lipidstoffwechsel, insbesondere auf das Herz-Kreislaufsystem, aber auch pro-inflammatorische Wirkungen zugeordnet (Wang et al., 2014).

5.4 Biologische Wirkungen der Fettsäuren

Eine ganze Reihe von biologischen Funktionen werden von den Fettsäuren im menschlichen Körper wahrgenommen: Energiegewinnung und –speicherung, formgebende und funktionelle Strukturierung der Zellmembranen, Vorläufer von Lipidmediatoren, Komponenten der Zellsignalübertragung und Gentranskription.

Die Energiezufuhr aus Fettsäuren geschieht vorzugsweise aus Triglyceriden und ein Anteil von 25-35 Prozent der totalen Energiezufuhr sollte aus Fettsäuren erfolgen, da ihre Energiedichte gegenüber Kohlenhydraten und Eiweissen ca. doppelt so hoch ist und ihre Speicherung weniger Wasser benötigt (Kremmyda et al., 2011). Die heutige Ernährung der westlichen Industrienationen beinhaltet jedoch oft 40-45 Prozent Fettanteil und hat dadurch gesundheitliche Folgen wie Übergewicht, Diabetes und andere deutlich gefördert.

Fettsäuren in Form von Phospholipiden sind die strukturellen Komponenten der Zellmembranen und beeinflussen die Dicke und Flexibilität, sowie auch die Aktivität der membran-assoziierten Eiweisse wie Enzyme, Ionentunnel, Rezeptoren und Transportproteine. Je höher die Anzahl der ungesättigten Fettsäuren, desto besser ist die Fluidität einer Membran, je höher der Anteil gesättigter FS oder Transfetten, desto starrer ist sie, aber auch stabiler gegenüber Oxidationsprozessen. Die unterschiedliche Flexibilität verschiedener Membranen ist wichtig für ihre Anpassungsfähigkeit, sie ist aber auch ein entscheidender Faktor bei der Zellteilung und beim Zellwachstum. Zusätzlich verändern Fettsäuren die sogenannten Lipid-Rafts, kleine hochorganisierte Strukturen (Mikrodomänen) in den Zellmembranen, die für die Regulation vieler zellulärer Prozesse wichtig sind und deren Fehlfunktion auch eine Bedeutung in der Entstehung bösartiger Tumore hat. Omega 3 Fettsäuren können die Zusammensetzung der Lipidrafts substanziell verändern und haben damit einen grossen Einfluss auf ihre Funktion. In Zellversuchen konnte gezeigt werden, dass EPA in der Lage ist Arachidonsäure aus dem Komplex zu entfernen und DHA die Cholesterol- und Sphingomyelinkonzentration verändern kann. Die Untersuchungen geben einen Hinweis auf einen chemoprotektiven Effekt der n-3 PUFA durch eine Änderung der Struktur und Anzahl und damit auch der Funktion der Raftdomäne. Möglicherweise hat die Unterbrechung der Raftdomäne durch n-3 PUFA einen hemmenden Effekt auch im Wachstum von Tumorzellen (Monk et al. 2014; Chenais et al., 2012; Calder 2012



Grafik 9: Darstellung einer Membran-Raft (www.laborundmore.com)

Aus Arachidonsäure und EPA werden Mediatoren, so genannte Eicosanoide gebildet (von griechisch εἰκοσι = *eikosi*, zwanzig, weil sie von ungesättigten Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen hergestellt werden (Kremmyda et al., 2011)), die vielfältige autokrine und parakrine Wirkungen besitzen. Eicosanoide sind hormonähnliche Substanzen mit komplexen Wirkungsmechanismen, die nicht alle bis heute aufgeklärt sind. Zur Gruppe der Eicosanoide gehören Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene, um die wichtigsten zu nennen, die eine Rolle in bei Entzündungen, bei Immunprozessen und der Blutplättchenfunktion spielen. Aus den Omega 6 und Omega 3 Fettsäuren AA und EPA, weniger DHA, werden verschiedenen Eicosanoide produziert, die unterschiedliche Wirkungen haben. Prinzipiell sind die Eicosanoide der Arachidonsäure pro-inflammatorisch und die von EPA anti-inflammatorisch, wobei beispielsweise das aus AA gebildete Prostaglandin E₂ beides hat und Entzündungen fördern wie auch hemmen kann und Lipoxin A₄ nur anti-inflammatorisch wirksam ist, ganz so schwarz-weiss ist es dann doch nicht (Calder 2010). Die Menge der verschiedenen Eicosanoide ist von der Art ihrer umgebenden Zellen, der Art der Stimulation und des zeitlichen Ablaufes der Herstellung abhängig, was bedeutet, dass sich das Eicosanoidprofil über die Zeit ändert, wenn sich der Stimulus verändert hat. Beispielsweise kann die Bildung der Eicosanoide aus der Arachidonsäure über eine Erhöhung des EPA Angebotes modifiziert werden (siehe auch Grafik 9), auch wenn die aus EPA gebildeten Eicosanoide oft biologisch weniger aktiv sind (Calder 2009; 2010; Kremmyda et al., 2011).

Des Weiteren konnte in den letzten Jahren eine von EPA und DHA gebildete Familie von Lipomediators entdeckt werden: Resolvine, Protektine und Maresine, die scheinbar eine grosse anti-inflammatorische Wirkung haben und über eine Lymphozytenaktivierung Entzündungsprozesse auflösen können und damit einer Zellschädigung vorbeugen bzw. den

Schaden limitieren. Möglicherweise können sie einer Neurodegeneration vorbeugen und damit vor derartigen Erkrankungen schützen (Serhan et al., 2015; Calder 2013, Calder 2012, Calder 2010).

Die Fettsäuren, und hier besonders die langkettig ungesättigten Fettsäuren, regulieren auf vielerlei Art die biologischen (Zell)Fuktionen und sind an wesentlichen Schaltstellen im menschlichen Organismus wirksam. Über die enge Verknüpfung der Omega 3 und Omega 6 Fettsäuren und ihrer wechselseitigen Beeinflussung, sowie teilweise gegensätzlichen Wirkungen, öffnet sich ein therapeutisches Fenster und das differenziertere Wissen um ihre Wirkungen und ihre Einsatzmöglichkeiten birgt ein grosses Potential für einen gesundheits- und genesungsfördernden Nutzen.

5.5 Fettsäuren und Brustkrebs

Die Beobachtung und Erkenntnis der Vielfalt der Wirkungen von Fettsäuren im Stoffwechsel der Zelle und vor allem ihre schützenden Funktion im Hinblick auf eine bösartige Veränderung weckte das Interesse an einem Zusammenhang zwischen den Fettsäuren und der Entwicklung von Brustkrebs, sowie ihres Einflusses auf den Verlauf einer Erkrankung. Im Folgenden werden die verschiedenen Fettsäuren und ihre Bedeutung im Hinblick auf das Mammakarzinom näher betrachtet.

5.5.1 Transfette und gesättigte Fettsäuren und Brustkrebs

Die Bedeutung der Transfette in der Prävention eines Mammakarzinoms ist in der vorliegenden Literatur nicht gezielt untersucht worden. Es wurde jedoch kürzlich eine Untersuchung im Rahmen der EPIC Studie (einer grossen europäischen Kohortenstudie) publiziert, die ein erhöhtes Adipositas-Risiko zeigte bei erhöhten Transfetten (Chajès et al., 2015). Adipositas ist etablierter Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms, insofern spielen die Transfette vielleicht indirekt eine Rolle.

2 US-amerikanische Studien haben die Wirkung der Transfette auf die Prognose einer Mammakarzinom-Erkrankung untersucht. In einer Studie wurde ein erhöhtes, aber statistisch nicht signifikantes Risiko der brustkrebspezifische Mortalität in der Gruppe der erhöhten Transfett-Zufuhr gefunden (Beasley et al., 2011), in der anderen nicht (Holmes et al., 1999). In beiden war jedoch die Gesamtmortalität um 45 resp. 78 Prozent höher bei einer erhöhten

Zufuhr von Transfetten. Dagegen konnten Boeke und Mitarbeiter (2014) in zwei grossen Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen den gesättigten FS und der sowohl brustkrebs-spezifischen wie auch Gesamtmortalität feststellen. In allen diesen Studien wurde die Aufnahme von Transfetten anhand von Fragebögen geschätzt, eine Laboranalyse der betreffenden Fettsäuren ist nicht durchgeführt worden, wodurch die Bewertung erschwert wird, da die tatsächliche Konzentration nicht bekannt ist. Für gesättigte Fettsäuren ist der Zusammenhang eher im Rahmen grosser epidemiologischer Studien als Nebenpunkt untersucht worden und es scheint einen negativ korrelierten Effekt zu haben. In der Nurse Health Study II (88804 Teilnehmerinnen) war ein hoher Konsum von Fett aus tierischer Herkunft (der Hauptquelle gesättigter Fettsäuren) mit einem moderat erhöhten Risiko für Brustkrebs verbunden (Farvid et al., 2014).

5.5.2 Einfach gesättigte Fettsäuren und Brustkrebs

Buckland und Kollegen 2012 untersuchten den Effekt einer adaptierten mediterranen Diät auf das Brustkrebsrisiko bei prä- und postmenopausalen Patientinnen und auf den Rezeptorstatus. Die adaptierte mediterrane Kost schliesst den normalerweise erlaubten moderaten Konsum von Alkohol aus und erlaubt auch keine verarbeiteten Fischprodukte. Die Analysen wurden mittels Ernährungsfragebogen im Rahmen einer laufenden prospektiven Kohortenstudie in Europa erhoben. Es zeigte sich, dass bei strikter Einhaltung einer der Diät bei den postmenopausalen Frauen das Risiko gesamthaft um 7% gesenkt werden konnte und bei den Frauen mit hormonrezeptor-negativen Tumoren sogar um 20%. Bei den prämenopausalen Frauen zeigte sich dagegen kein statistischer Zusammenhang. Schaut man in die detaillierte Liste, dann fällt auf, dass in der Gruppe derer, die sich am striktesten an die Diät gehalten haben, auch die wenigsten Raucher sind, es die Gruppe mit dem kleinsten BMI ist und am meisten Frauen gestillt haben – alles zusätzlich protektive Faktoren, die möglicherweise einen synergistischen Effekt haben. Interessanterweise zeigen verschiedene Länder unterschiedliche Werte: der französische Sektor hatte eine Risikoreduktion von 15%, während der griechische eine von 41% zeigt – der Grund dafür lässt sich mit methodischen Unterschieden nicht sicher erklären. Der unterschiedliche Effekt der mediterranen Ernährung auf die hormonrezeptor-positiven bzw. -negativen Mammakarzinome wird darüber erklärt, dass der normalerweise grosse hormonelle Einfluss auf die Erkrankung bei der rezeptornegativen Form, weniger stark ist und insofern andere Faktoren, wie die Ernährung, einen grösseren Einfluss haben oder aber auch nur in den Untersuchungen besser gezeigt werden können (Buckland et al, 2012).

Zusätzliche Effekte einer mediterranen Kost sind die Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Frauen und der damit verbundenen Verringerung des metabolischen Syndroms, es kommt zu geringeren Insulinschwankungen, sowie einem insgesamt niedrigeren Insulinspiegel (Bhandari et al., 2014; Esposito et al., 2010), zirkulierende Östrogenspiegel werden verringert und damit das Erkrankungsrisiko verkleinert. In der grossen WINS Studie (Womens Intervention Nutrition Study), in der die Verringerung der Fettzufuhr auf den Krankheitsverlauf untersucht wurde und die 2437 Teilnehmerinnen hat, konnte gezeigt werden, dass nicht allein die Fettrestriktion sondern vor allem der Gewichtsverlust bedeutsam ist. Auch in dieser Studie war der Effekt auf die hormonrezeptor-negative Erkrankung deutlicher erkennbar und alleine die reduzierte Fettzufuhr mit einer Gewichtsabnahme führte zu einer Reduktion der Mortalität um 56 Prozent (Chustecka, 2014). Das ist insofern besonders bedeutsam, weil diese Erkrankung einer schlechteren Prognose zugeordnet wird und die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind.

Insgesamt ist es wahrscheinlich nicht die einfach ungesättigte Fettsäure allein, die für positive Auswirkungen sorgt, sondern die Kombination einer Ernährung, die reich an Gemüse und Früchten ist, viel Fisch beinhaltet und insgesamt weniger Fettgehalt hat. Es kommt im Rahmen der mediterranen Kost zu einer Verschiebung des Omega 6 zu 3 Quotienten (de Lorgeril & Salen, 2014 a, 2014 b), der wahrscheinlich den wirkungsvolleren Anteil (im Vergleich zur Wirkung der MUFA allein) dieser Ernährungsform darstellt, wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden.

5.5.3 Omega 3 und Omega 6 und Brustkrebs

Der Zusammenhang zwischen den mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Brustkrebs ist äusserst komplex und viele verschiedene Komponenten und Mechanismen sind daran beteiligt. Die Tier- und Zellkulturstudien zeigen durchaus einheitlich eine brustkrebsfördernde Wirkung der Omega 6 FS und eine schützende Funktion der Omega 3 Fettsäuren. Die Studien beim Menschen ergeben ein mehr heterogenes Bild und sind in ihren Ergebnissen komplizierter zu interpretieren; sie spiegeln damit auch die deutlich komplexere Situation im Menschen wieder.

5.5.4.1 Präklinische Studien

Präklinische Studien von verschiedenen experimentellen Modellen deuten auf eine nicht unerhebliche Rolle der langkettigen PUFA in der Entstehung, der Entwicklung und Progression von Brustkrebs hin. Omega 3 Fettsäuren (n-3 PUFA) werden eine ganze Reihe zellulärer Mechanismen zugeschrieben wie die Veränderung der Phospholipidzusammensetzung der Zellmembran und ihrer assoziierten Rezeptoren, Unterbrechung des zellulären Signalübertragungsweges, anti-entzündliche Wirkung über die Produktion und Aktivierung bestimmter Zytokine und Eicosanoide, Steigerung der Apoptose (des programmierten Zelltodes), Veränderungen des Östrogen- und Insulinmetabolismus und die Lipidperoxidation, um nur einige zu nennen.

Cosetto et al. (2011) konnte in-vitro bei menschlichen Brustkrebszellen zeigen, dass die maritimen n-3 PUFA DHA und EPA die Apoptose fördern, die Zellaktivität reduzieren und den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (engl. epidermal Growth Factor Rezeptor – EGFR) hemmen. Eine Überexpression des EGFR ist bei einer Reihe maligner Tumoren so auch beim Mammakarzinom gesehen worden und gilt als ein wichtiger Faktor für das Zellwachstum und die Zellmigration. Die Wirkung der n-3 PUFA wird über die Modifikation der Zellmembran-Phospholipid-Zusammensetzung durch eine Erhöhung der n-3 PUFA Konzentration postuliert. Die veränderte Zellmembran, der Ort des Austausches aber auch des Treffpunkts von Lipiden und Proteinen hat dadurch eine andere Struktur und damit auch andere Signaltransduktion und Zellfunktion zur Folge.

Khang und Mitarbeiter (2010) untersuchten die Wirkung von DHA auf humane Brustkrebszellen und konnte nachweisen, dass neben eines verringerten Überlebens und einer verminderten DNA-Synthese vor allem die Apoptose der Krebszellen über verschiedene Wege gefördert wurde. Dysregulation der Apoptose ist ein Markenzeichen von Krebszellen und insofern haben Substanzen, die die Apoptose der Tumorzellen steigern eine herausragende Bedeutung. Aber nicht nur DHA, sondern auch EPA zeigt eine apoptosesteigernde Wirkung in vitro. Welche von beiden wirksamer auf die Brustkrebszellen ist, DHA oder EPA, ist nicht sicher klar trennbar, aber wahrscheinlich spielt das auch keine Rolle, da in der natürlichen Quelle beider n-3 PUFA, dem Fischöl, sowieso beide enthalten sind.

Die Entwicklung der Brustdrüsen ist beim Menschen und bei Nagern sehr ähnlich, daher sind viele Studien mit Nagetieren gemacht worden (MacLennan, 2010). Die Ergebnisse, die Kang

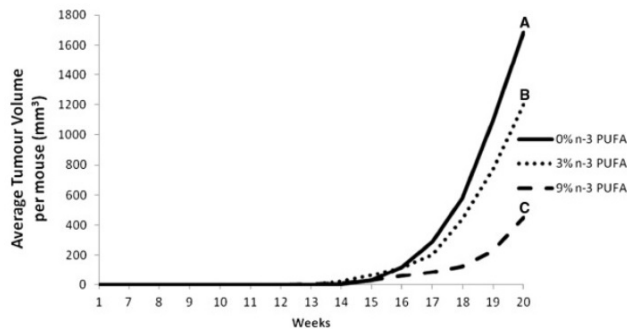
und Mitarbeiter (2010) in-vitro fanden konnte er auch in-vivo spiegeln. Er fütterte 6 Wochen Mäuse mit fischölangereichertem Futter und konnte nicht nur erhöhte DHA und EPA Plasmalevel feststellen, sondern auch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kleinere Brustkrebstumore finden. Ebenso waren die Apoptose und die Krebszellendifferenzierung im Tumorgewebe der „Fischölmäuse“ deutlich höher.

Signori et al. (2011) fanden in einer Übersichtsanalyse bei 24 Nagetierstudien einen positiven Effekt einer erhöhten Omega3 Nahrungszufuhr in der Mehrheit der Studien. In 11 Studien wurde der Quotient Omega3/6 als Marker genommen und bezüglich der protektiven Funktion eines hohen Quotienten fanden die Untersucher unterschiedliche Ergebnisse. Kritisch ist anzumerken, dass sich die experimentellen Bedingungen – gerade in den früheren Studien – teilweise erheblich unterschieden und insofern die unterschiedlichen Ergebnisse damit wahrscheinlich erklärbar sind.

In einer neueren Studie bei Ratten, bei denen ein Brustkrebs chemisch induziert wurde, zeigte sich eine um 60 Prozent erniedrigte Zellproliferation (gemessen am Zellproliferationsmarker Ki-67) und eine um 79.9 Prozent geringere Tumorgrosse bei den Tieren mit dem höchsten Omega3/6 Quotienten verglichen mit denen mit dem niedrigsten. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Erklärt wurde dies durch verschiedene, sich ergänzende Mechanismen wie eine deutlich erhöhte Apoptoserate, eine Reduktion inflammatorischer Parameter, eine reduzierte Lipidsynthese und einen veränderten Fettsäuremetabolismus inklusive niedrigerer Aponektin Spiegel, sowie geänderter Zellsignalübertragungswege in der Gruppe der Tiere mit der erhöhten Omega 3 Zufuhr (Jiang et al., 2012) Zur Verschiebung des Omega3/6 Quotienten wurden Konzentrationen an Omega 3 verwendet, die mit einer durchschnittlichen Fischzufuhr beim Menschen allerdings nicht zu erreichen sind. Möglicherweise kann aber die Kombination einer Ernährungsumstellung (fischreiche Ernährung) mit einer zusätzlichen Supplementation von Omega 3 eine hilfreiche und nützliche Behandlungsoption bei Frauen mit Brustkrebs darstellen (Lyengar et al., 2013).

Der Frage einer dosisabhängigen Wirkung von Omega 3 gingen Leslie und Mitarbeiter (2014) nach, in dem sie Mäusen mit Brustkrebs verschiedene Konzentration an mit Omega 3 angereichertem Futter verabreichten. Sie konnten zeigen, dass es zu einer dosisabhängigen Veränderung der Fettsäureprofile und des Omega3/6 Quotienten in den Brustdrüsen und dem Tumorgewebe kam. Eine Erhöhung des Quotienten führte zu einem Anstieg von DHA und EPA in den Tumorphospholipiden und zu einer Hemmung des Tumorzellwachstums bis zu 70% (siehe Grafik 11), sowie einer verlängerten Latenzzeit bis zum Auftreten der Tumore in

der Gruppe der Tiere mit der höchsten Futtermenge an Omega 3. Für diese Wirkung wird die Veränderung der Lipidzusammensetzung in den Tumormembranen (Erhöhung der Omega 3 FS und Erniedrigung der Omega 6 FS) verantwortlich gemacht. Die Erhöhung der Omega 3 FS in den Membranen führt zu einer erhöhten Apoptoserate durch unter anderem Reduktion der inflammatorischen Aktivität und Erhöhung der apoptotischen Enzyme.



Grafik 10: mittleres Tumolvolumen (Average Tumor Volume) über die Studienzeit (Wochen = weeks) in Abhängigkeit von der Menge an gefüttertem Omega 3 (Lesli et al., 2014)

Lesli und Mitarbeiter konnten darüber hinaus beobachten, dass die Pubertät bei den Mäusen in der Gruppe der höchsten Omega3 Fütterung signifikant später einsetzte. Sie folgern daraus, dass die Östrogensynthese durch langkettige n-3 PUFA beeinflusst wird und fordert weitergehende Studien zu diesem Aspekt (Leslie et al., 2014).

Neuere Übersichtsarbeiten (Witte 2015; Li 2015; Liu & Ma 2014; Lyengar 2013) betonen einheitlich den anti-tumoralen Effekt einer gesteigerten n-3 PUFA Ernährung in präklinischen Studien, von denen hier nur wenige exemplarisch dargestellt wurden. Auch wenn sich dieser in den humanen Studien nicht so einheitlich spiegeln lässt, bekommen wir über Zellversuchs- und Tierstudien einen viel differenzierteren Einblick in die grosse Vielfalt der unterschiedlichen Mechanismen, die eine veränderte Lipidzusammensetzung bewirken kann. Diesen Wirkungen wird ein schützender Effekt vor einer neoplastischen Transformation zugeschrieben (Witte & Hardman, 2015; Lyengar et al., 2013). Die Schutzfunktion entsteht durch eine Änderung der Lipidzusammensetzung von Zellmembranen, wodurch die Funktion der signalgebenden Zellübermittlungswege verändert und bestimmte Membranrezeptoren vermindert/gesteigert ausgebildet werden. Des Weiteren unterdrücken sie die Bildung pro-inflammatorischer Eicosanoide aus Arachidonsäure und synthetisieren selber anti-inflammatorische Eicosanoide und Erhöhen die Apoptoserate – um nur einige Effekte zu nennen (Liu & Ma, 2014).

5.5.4.2 Humane Studien

Die Beziehung zwischen der Konzentration der ungesättigten Fettsäuren und Brustkrebs ist komplex und die in den Zellkultur- und Tierversuchen gezeigte eindeutig protektive, also schützende Wirkung, spiegelt sich in dieser Klarheit in den humanen Studien nicht wieder. Möglicherweise deshalb, weil das Risiko einer Brustkrebserkrankung von vielen weiteren Komponenten beeinflusst wird und nicht allein von der PUFA-Konzentration der Nahrung abhängt, ein Wechselspiel vieler Faktoren deren einzelne Einflussgrösse dann auch noch bei den verschiedenen Menschen unterschiedlich sein wird (Witte 2015). Aber schauen wir uns hierzu verschiedene Aspekte genauer an.

Der zeitliche Aspekt, also wann (Prä/Postmenopause) die Zufuhr oder Fettsäurekonzentrationen verändert wird, mag eine weitere Einflussgrösse sein. In einer koreanischen Studie fanden Kim und Mitarbeiter (2009) bei 358 Frauen mit Brustkrebs im Vergleich zu 360 gesunden Frauen eine geringere Inzidenz an Mammakarzinomen in der Gruppe der Frauen mit der höchsten Zufuhr fettigen Fisches. Die relative Risikoreduktion war in der Gruppe der postmenopausalen Frauen deutlich grösser als bei den prämenopausalen. Der Effekt zeigte sich statistisch signifikant obwohl die geschätzte Zufuhr von EPA und DHA (gerechnet anhand der Angaben von Ernährungsfragebögen) in der Gruppe des höchsten Konsums mit ungefähr 300 mg als eher niedrig einzustufen ist, worauf wir später noch zurückkommen.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer Studie mit 2074 mexikanischen Frauen (Chajès et al. 2012), in der der Zusammenhang zwischen Omega 3 und Omega 6 Aufnahme und dem Brustkrebsrisiko untersucht wurde, ein erhöhtes Risiko bei den prämenopausalen Frauen – aber nur für eine erhöhte Omega 6 Zufuhr, Omega 3 war ohne erkennbaren Effekt auf normalgewichtige oder leicht über gewichtige Frauen. Jedoch bei den Frauen mit einem BMI über 30 konnte Omega 3 das Risiko signifikant senken, es wurde fast schon halbiert. Möglicherweise kann eine erhöhte Omega 3 Zufuhr die negativen Effekte einer erhöhten Produktion entzündungsfördernder Zytokine bei den Fettleibigen kompensieren. Die Gruppe widerlegt damit eine frühere Arbeit (Chajés et al., 2008) in der sie im Rahmen einer prospektiven europäischen Studie, in der sie die verschiedenen Serumkonzentrationen massen, keinen Effekt von Omega 3 oder Omega 6 finden konnten.

In einer französischen Studie mit 56000 Frauen hatte die totale Menge der Omega 3 FS Zufuhr (über Ernährungsfragebögen errechnet) keine Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko.

Interessanter Weise zeigte sich jedoch ein protektiver Effekt bei den Frauen, die die meisten Omega 6 Fettsäuren konsumierten. Auch der Ursprung der Fettsäure scheint ein wichtiger Faktor zu sein, denn die genauere Analyse der unterschiedlichen Fettsäuren zeigte in der gleichen Studie ein reduziertes Risiko für die Alpha-Linolensäure aus Früchten und Gemüse dagegen ein erhöhtes Risiko wenn die Alpha-Linolensäure aus Nüssen und verarbeiteten Essen stammte (Thiebaut et al., 2009). Schon diese wenigen Studien demonstrieren die komplexe Vielfalt und zeigen wie wichtig eine detaillierte Analyse der verschiedenen Faktoren ist.

In den letzten Jahren haben fünf prospektive Kohortenstudien (Gago-Dominguez et al., 2003; Wakai et al. 2005; Thiebaut et al. 2009; Brasky et al, 2020; Murff et al. 2011) und sechs case-sontroll Studien (Wirfält et al. 2002; Saadatian–Elahi et al. 2002; Shannon et al. 2007; Kim et al. 2009;; Chajés et al. 2012 ; Park et al 2012) den Zusammenhang zwischen Omega 3 FS Konsum und dem Brustkrebsrisiko untersucht und einen protektiven Effekt gesehen. Diese Studien sind in verschiedenen geografischen Regionen durchgeführt worden und zeigen unterschiedlich deutliche Ergebnisse. Bemerkenswert ist es, dass in den asiatischen Studien, Studien als aus einer Region in der traditionell die Fischzufuhr grösser ist als in den westlichen Ländern, der Zusammenhang deutlicher dargestellt werden konnte als in den europäischen und US-amerikanischen. Ursächlich könnte der durchschnittliche niedrige Konsum maritimer PUFA in den USA von 141mg/d sein, der dazu führt, dass kein signifikanter Unterschied im Brustkrebsrisiko zwischen den Menschen mit geringem und hohem Konsum zu finden ist: die Zufuhr ist auch bei denen mit „hohem Konsum“ immer noch zu niedrig (Witt & Hardmann, 2015, Liu & Ma 2014).

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass eine Risikoreduktion für das Auftreten von Brustkrebs mit einer dosisabhängigen Zufuhr von EPA und DHA möglich erscheint. Zheng und Mitarbeiter (2013) fanden in 21 prospektiven Kohortenstudien (883585 Teilnehmer und 20905 Brustkrebserkrankungen) einen negativ korrelierten Zusammenhang zwischen der Aufnahme mariner n-3 PUFA und dem Brustkrebsrisiko: der Konsum von 100mg DHA und EPA/Tag reduzierte das Risiko bereits um 5 Prozent und konnte bis zu 14 Prozent bei 300mg/Tag gesteigert werden. Die Supplementierung von EPA und DHA zeigte sich wirksamer als der Fischkonsum selber, der keinen Einfluss hatte, was möglicherweise mit dem unterschiedlichen Gehalt der wichtige Fettsäuren DHA und EPA in den unterschiedlichen Fischarten zusammenhängt. Des Weiteren hat Wildfisch sehr viel mehr Omega 3 als gezüchteter Fisch, der dann je nach Art auch noch eine gewisse Menge an

Arachidonsäure, also Omega 6 aufweist (Weaver 2008). Interessanter Weise zeigt sich auch in dieser Metaanalyse der Effekt abhängig von der Menopause, was den Schluss nahelegt, dass ebenfalls hormonelle Faktoren eine Rolle spielen und es zu diesem Zusammenhang weitere Untersuchungen benötigt.

Einer weitere noch neuere Metaanalysen (Yang et al., 2014) untersuchte den quantitativen Zusammenhang zwischen der Omega3/6 Ratio und dem Brustkrebsrisiko. Dafür poolten sie Daten aus 11 prospektiven Studien (5 Kohorten und 6 Fall Kontroll-Studien – 8331 Brustkrebspatientinnen und 274135 Kontrollen) verschiedener Kontinente und verglichen die Gruppe mit der höchsten Omega 3 Zufuhr mit der geringsten. Sie konnten zeigen, dass je höher der Omega 3/6 Quotient war, umso geringer das Brustkrebsrisiko ausfiel. Eine grosse Heterogenität ergab sich aus den verschiedenen Quotienten in den unterschiedlichen Kontinenten. Die asiatischen Studien hatten einen sehr viele geringeren Omega 3/6 Quotienten (1-4) als die europäischen und US-amerikanischen (15-20) So erklärt Yang die Unterschiede in der Evidenz der Resultate – bei 98862 Teilnehmern in Asien (2 Studien) zeigte sich die Assoziation zwischen dem Omega3/6 Quotient und dem Risiko für eine Brustkrebserkrankung sehr viel deutlicher als bei 116147 Teilnehmern in den USA (4 Studien) und 59125 in Europa (5 Studien). Zusammenfassend kommt die Gruppe zu dem Schluss, dass eine überzeugende Evidenz für die Unterstützung eines erhöhten Omega3/6 Quotienten besteht. Ihr quantitatives Analyse-Ergebnis zeigt, dass eine durchschnittlich 6 prozentige Risikoreduktion für das Auftreten eines Mammakarzinoms durch eine zehnprozentige Erhöhung des Omega3/6 Quotienten möglich ist und die US-Amerikanerinnen das noch toppen können: bei Ihnen reduziert sich das Risiko sogar um 27 Prozent, wenn sie ihren Quotienten um 1/10 erhöhen (Yang et al., 2014).

Die Fettsäurezusammensetzung und der Gehalt an Omega 3 Fettsäuren spielen aber nicht nur eine Rolle in der Prognose der Erkrankung, sondern haben auch einen Einfluss auf das Befinden der Brustkrebsüberlebenden. Wie bereits im Vitamin D Abschnitt erwähnt, ist Fatigue, das chronische Erschöpfungssyndrom, ein grosses medizinisches Problem und betrifft einen grossen Teil der Brustkrebspatientinnen noch Jahre nach Abschluss der Therapie. Aufgrund der Annahme, dass Fatigue durch eine chronisch-unterschwellige Entzündung zumindest gefördert wird (Miller et al., 2008), müsste eine Supplementation mit Omega 3 Fettsäuren und die damit verbundene Reduktion der Inflammation eine Verbesserung bringen. Dieser Frage gingen Alfano und Mitarbeiter (2012) nach. Sie untersuchten im Rahmen der HEAL Studie bei 633 Patientinnen mit Brustkrebs den

Zusammenhang zwischen der Fettsäurezufuhr und dem Auftreten von Fatigue sowie einer Veränderung von Entzündungsparametern. Ihre Ergebnisse zeigten nicht nur ein erhöhtes CRP, dem Entzündungsparameter, sondern auch ein 2,6fach erhöhtes Risiko ein Fatigue zu erleiden, wenn der Omega 6/3 Quotient hoch war. Das ist insofern bedeutsam, weil die therapeutischen Optionen bei Fatigue sehr klein sind und so eine wirkungsvolle Substanz zur Verfügung steht, mit der wir den erheblichen Leidensdruck wenigstens mildern können.

Eine weitere interessante Möglichkeit ist die Anwendung von Omega 3 zur Chemotherapie. Es gibt Hinweise, dass die langkettigen Omega 3 Fettsäuren EPA und DHA Tumorzellen für die Wirkung der Chemotherapie sensibilisieren. Eine Phase II Studie bei einer kleinen Gruppe von Frauen mit einer rapiden viszeralen Metastasierung konnte zeigen, dass in der Gruppe mit der höchsten DHA Plasmakonzentration die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung deutlich verlängert war (8.7 statt 3.5 Monate) und Nebenwirkungen nicht auftraten (Bougnoux et al. 2009). Eine vielversprechende Option, der in weiteren randomisierten Untersuchungen nachgegangen wird. In ihrem Review kommen Hajjaji und Bougnoux (2013) zu dem Schluss, dass es bei einer Bestätigung der erhöhten Sensibilisierung der Tumorzellen durch EPA und DHA in grösseren Studien zu einer bedeutenden Verschiebung der onkologischen Therapie kommen kann.

5.6 Zusammenfassung

Die in den Zellkulturen und Tierversuchen gefundenen diversen Mechanismen der Fettsäuren und hier insbesondere der langkettigen ungesättigten Fettsäuren, auf die gesunde und die Brustkrebszelle lassen eindeutig auf eine schützende Wirkung der gesunden und eine schädigende Wirkung auf die maligne Zelle schliessen. Und die neueren Daten der klinischen Studien deuten immer mehr auf einen Nutzen im präventiven Einsatz der Fettsäuren beim Mammakarzinom hin.

6. Eigene Erfahrungen im Brustzentrum

Meine Arbeit in einem grossen Brustzentrum beinhaltet neben der Diagnostik und Chirurgie des Mammakarzinoms auch die Beratung der Frauen bezüglich einer primären und sekundären Prävention von Brustkrebs. Gerade die erkrankten Frauen haben ein grosses Bedürfnis ihr Schicksal selber zu beeinflussen und sind hoch motiviert ihren Beitrag zur Genesung und Gesunderhaltung zu leisten. Die im Team arbeitenden Onkologen haben die Bedeutung eines möglichst optimalen Vitamin D Spiegels inzwischen erkannt und veranlassen daher eine Spiegelbestimmung bei den allermeisten Frauen am Anfang der Therapie. Bei Werten unter 20ng/ml wird dann auch eine Substitution in die Wege geleitet und sogar häufig der Wert im Verlauf kontrolliert. Dabei werden jedoch Werte von unter 30ng/ml akzeptiert, die nach heutigem Kenntnisstand wahrscheinlich noch nicht optimal sind (Holick et al. 2007; Garland et al., 2007; Crew et al., 2009; Peppone et al. 2011; Bilinsky et al. 2013; Crew, 2013) und die sinnvolle Vitamin D Supplementation wird nicht der aktuellen Situation angepasst. Die jahreszeitlich unterschiedlichen Erfordernisse werden oft nicht in den Therapieplan eingebunden und den Frauen die Bedeutung von Vitamin D nicht vermittelt. Es heisst der Wert ist zu niedrig, bitten nehmen sie Vitamin D ein – was sie dann während der laufenden Therapie und der intensiven Betreuung noch machen, aber spätestens wenn der Alltag eingeleitet ist, geht das Sonnenvitamin wieder unter, die Einnahme wird vergessen. Wie wichtig jedoch eine andauernd gute Vitamin D Versorgung ist, hat die Studie vom Lim et al. (2015) eindrücklich gezeigt.

Zu dem ein Beispiel: Eine 54 jährige Patientin, die vor 6 Jahren Brustkrebs hatte kommt regelmässig zur Nachsorge. Die antihormonelle Therapie hat sie vor 1 Jahr abgesetzt, es geht ihr soweit gut. Bei der regulären Kontrolle im Oktober 2014 zeigte der Vitamin D Spiegel unter einer täglichen Einnahme von 2500 IE Vitamin D einen guten Wert von 54,7 ng/ml. 6 Monate später im Rahmen der regelmässigen Kontrolle klagte die Patientin über eine in den letzten Monaten zunehmend erhöhter Müdigkeit und vermehrter Gelenkbeschwerden. Sie fühle sich weniger belastbar und oft traurig, fast depressiv, was sie so bisher nicht kannte. Sie machte sich grosse Sorgen, dass „etwas nicht in Ordnung“ sein könnte und der Brustkrebs zurückgekehrt sei. Die körperliche Untersuchung und die Bildgebung der Brust war unauffällig und ergab keinen Anhalt für einen Rückfall. Die Auswertung der Laboranalysen zeigte einen Vitamin D Wert von nur 12,2 ng/ml. Es stellte sich heraus, dass sie ihr Vitamin D nicht mehr genommen hatte, weil sie fand, das müsste ja jetzt genug sein, schliesslich würde sie es schon so lang nehmen und der Wert im Oktober war ja gut. Ich konnte ihr die

Notwendigkeit einer dauerhaften Substitution erklären und sie motivieren ihr Vitamin D wieder einzunehmen. Die Kontrolle des Spiegels nach 3 Monaten zeigte jetzt wieder einen guten Wert von 53 ng/ml und die allermeisten Beschwerden waren zur grossen Freude der Patientin wieder verschwunden. Durch diesen beeindruckenden Verlauf war der Patientin sehr eindrücklich die Notwendigkeit einer dauerhaften Vitamin D Einnahme bewusst geworden.

Seitdem ich verstärkt auf einen möglichst optimalen Vitamin D Spiegel achte und konsequent substituieren, erfahre ich immer wieder, wie absolut individuell eine solche Substitution sein muss. Die eine Frau kommt mit 800 IE Vitamin D täglich auf optimale Werte, die andere erreicht diese mit 5000 IE täglich kaum. Offensichtlich ist die Resorptionsrate individuell äusserst verschieden, wofür der Genpolymorphismus der beteiligten Enzyme und Rezeptoren eine gute Erklärung liefert. In meiner Erfahrung benötigt es ca. 2 Jahre um die individuell möglichst optimale Dosis zu ermitteln, auch deshalb, weil der Bedarf je nach Jahreszeit unterschiedlich ist. So braucht beispielsweise eine 61jährige Brustkrebspatientin täglich 5000 IE durch den Winter und 4000 IE von Mai bis September und hat erst mit dieser Dosis sehr gute Werte von 50-55 ng/ml. Sie spürt seitdem sie das Vitamin D in dieser Dosis einnimmt eine bessere Lebensqualität durch einen erholsameren Schlaf und eine verringerte Müdigkeit, sowie bessere Konzentrationsfähigkeit und weniger Erschöpfung. Dagegen braucht eine andere 58jährige Brustkrebspatientin 1000 IE Vitamin D täglich um das ganze Jahr hindurch einen Wert von 52-58 ng/ml zu erreichen. Die erste Patientin ist im Büro tätig und nicht gern im Freien unterwegs, die zweite ist im Sommer viel in ihrem grossen Garten am Wirken und im Winter in ihrem Ferienhaus in den Bergen auf 2000m zum Skifahren – ob das der entscheidende Unterschied ist, wissen wir nicht. Eine dritte 56jährige Patientin hatte auch mit einer Dosis von 5000 IE täglich Vitamin D Werte um die 32 ng/ml. Wir haben dann das Vitamin D Präparat 3x gewechselt und mit dem letzten hat sie bei 40000 IE pro Woche Werte um die 50 ng/ml, womit ich zufrieden bin. Auch sie hat nochmals eine Verbesserung der Lebensqualität bemerkt, nachdem der Vitamin D Wert die 50 ng/ml erreichte.

Diese exemplarischen Beispiele demonstrieren eindrücklich die individuelle Streubreite von Vitamin D und notwendiger Weise angepasste Gabe. Erst die Analyse im Blut zeigt den aktuell vorliegenden Vitamin D Wert, so dass die notwendige Dosis darauf abgestimmt werden und der möglichst optimale Spiegel erreicht werden kann. Was der optimale Wert bei Vitamin D ist, ist nach wie vor Gegenstand der fachlichen Diskussion, es kristallisiert sich aber ein Wert um die 50-60 ng/ml heraus. Ein weiterer Vorteil der Kenntnis des vorliegenden Wertes ist die Compliance der Patientin. Diese erhöht sich deutlich, wenn sie sieht, welche

Dosis nötig ist um einen bestimmten Wert zu erreichen und dass sich der Wert wieder verschlechtert, wenn sie die Einnahme stoppt und von daher eine lebenslange Substitution sinnvoll ist.

Vor ungefähr 1 Jahr habe ich die Bedeutung von Omega 3 im Hinblick auf chronische und Krebserkrankungen besser kennen gelernt und daher begonnen diese Zusammenhänge verstärkt und besonders bei Frauen mit Mammakarzinom in mein Beratungskonzept einzubauen. Seit circa 9 Monaten führe ich fast regelmässig Fettsäureanalysen durch. Die Auswertung von aktuell 50 Analysen ist in der Tabelle als Mittelwerte (arythmetisches Mittel) dargestellt (Die Einzelanalysen befinden sich im Anhang).

	Omega 6/3 Quotient (:1)	Omega 3 Index (%)	Transfette (%)	Omega 9 (Ölsäure) (%)	Alpha Linolensäure (%)	Arachidonsäure (%)
Mittelwert von 50 Analysen	14,4	5,08	0,36	18,8	0,29	10,6

Tab. 1 Eigene Messwerte im Mittel

Die Werte bei meinen Patientinnen zeigen ein durchschnittliches Verhältnis von Omega 6 zu Omega 3 von 14,4:1 und sind damit deutlich über dem als günstig angesehenen Quotienten von 1:1 bis 2,5:1. Ein erhöhter Quotient gilt als Hinweiszeichen für eine unterschwellige Entzündung im Körper und möglicher Mediator einer chronischen Erkrankung (Simopoulos, 2002) Auch der Omega 3 Index, der Anteil der marinen Omega 3 Fettsäuren (DHA und EPA) im Vergleich zu sämtlichen anderen Fettsäuren, Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen ist deutlich niedriger als der anzustrebende Wert von über 8.0 Prozent (Harris, 2008) Betrachtet man die Transfette und sieht diese als ein Marker für eine gute Ernährung, dann fällt auf, dass diese Werte in der Analyse meiner Patientinnen insgesamt als gut zu betrachten sind. Der Hauptanteil der Werte liegt zwischen 0,25 und 0,45 Prozent, das heisst unter 0,5 Prozent, der Wert der als günstig betrachtet wird. Das bedeutet aber auch, die erhöhten Omega 6/3 Quotienten und erniedrigten Omega 3 Indices nicht auf eine schlechten Ernährung zurückzuführen sind, sondern an einer Unterversorgung mariner Omega 3 Fettsäuren liegen.

Betrachten wir die Detailanalysen, da fällt auf, dass der Hauptvertreter für die Omega 6 Fettsäuren, die Arachidonsäure (AA), bei den Frauen im Durchschnitt zu hoch war (Mittelwert von 10,77) - als oberer Grenzwert gilt 8,94 Prozent (Labor Omegamatrix, Martinsried), der von der Mehrheit der Frauen überschritten wird. Da die Arachidonsäure die Ausgangssubstanz vieler entzündungsfördernder Botenstoffe ist und damit gerade die unterschwelligen, stillen Entzündungen fördert, ist ein erhöhter oder hoher Wert bei Krebspatientinnen nicht wünschenswert, weil er den Krankheitsrückfall begünstigen könnte. Die bisher erhobenen Werte zeigen dass eine Verbesserung der Fettsäureverteilung ein nicht unerhebliches therapeutisches Potential hat.

Eine gute Ernährung mit viel frischen Produkten und wenig Fertignahrungsmittel, viel Obst und Gemüse, regelmässigem Fischkonsum ist kein Garant für eine gute Versorgung mit Omega 3. Wie hilfreich eine Analyse der Fettsäuren ist, zeigt folgendes Beispiel: die 60jährige Patientin ist an einem lymphogen und hepatogen metastasierten Mammakarzinom erkrankt und hat nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie eine komplette Remission, also ein vollständiges Verschwinden aller malignen Zellen, wie sich in der nach der Chemotherapie erfolgten operativen Entfernung des Brustdrüsengewebes und der Leberbiopsie des solitär erkrankten Areals herausstellte. In der komplementärmedizinischen Beratung (circa 2 Monate nach der Chemotherapie und etwa 1 Monat nach der Operation) informiere ich sie über die Möglichkeit einer Fettsäureanalyse und der ggf. wichtigen Supplementation. Sie hat sich bisher ausgewogen ernährt. Viel frisches Obst und Gemüse, gekocht wird mit Olivenöl und der Fleischkonsum ist moderat neben regelmässigem Verzehr von Fisch. Die Analyse des Omega 6/3 Quotienten zeigt überraschender Weise einen Wert von 28.8:1 und ist damit fast 15fach zu hoch. Sieht man auf die Transfette, den Omega 9 Wert und die Alpha-Linolensäure, so sind diese Werte alle perfekt. In der Detailanalyse ist klar erkennbar, dass ihr die maritimen Omega 3 Fettsäuren DHA und EPA fehlen. Sie erhält jetzt eine Nahrungsergänzung mit diesen beiden Fettsäuren in einer Dosis von 4g täglich und eine Kontrolle ist in 3 Monaten geplant. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich dann verbesserte Werte auch in einer subjektiven Veränderung spiegeln. Einen ähnlichen Fall habe ich bei einer 37jährigen Patientin mit Brustkrebs erlebt. Sie hatte bei guten Werten der Transfette, Omega 9 und der Alpha-Linolensäure einen Omega 6/3 Quotienten von 21.7:1. Diese beiden exemplarischen Fälle demonstrieren den immensen Wert einer Fettsäure-Analyse, da offenbar aus den Ernährungsgewohnheiten allein kein zuverlässiger Schluss auf die Fettsäureverteilung gezogen werden kann. Ich erlebe daher auch die Durchführung einer solchen Testung bei den Patientinnen sehr positiv. Die Analyse und damit die Kenntnis über den eigenen Wert

motiviert die Frauen zu einer Nahrungsergänzung mit Omega 3 und ggf. Umstellung der Ernährungsgewohnheiten. Zusätzlich - wie im folgenden Beispiel gezeigt werden kann - ist die Verbesserung der Werte eine grosse positive Wende und ein motivierendes Signal und sie erkennen den Sinn dahinter, was die Compliance deutlich verbessert.

Die 1. 52 jährige Patientin mit einem nodal-negativen (keine Lymphknotenmetastasen) Mammakarzinom hat nach der Operation und Bestrahlung eine Antihormontherapie, die ihr vor allem in den Gelenken Beschwerden macht. Sie fühlt sich mindestens 10 Jahre älter und vor allem morgens hat sie grosse Mühe in Bewegung zu kommen. Sie war nie gross sportlich, hat aber seit dem Beginn der Tabletteneinnahme kaum noch Motivation sich zu bewegen. Die im März diesen Jahres durchgeführte Fettsäureanalyse zeigt einen Omega 6/3 Quotienten von 15,5:1 und einen Omega 3 Index von 4.9, die Werte für Transfette, Omega 9 und Alpha-Linolensäure waren auch bei ihr bestens. Ich habe ihr geraten ein Fischölprodukt mit 2g DHA und EPA regelmässig einzunehmen und sich regelmässig zu Bewegung: Sportarten wie zum Beispiel Aquafit oder Schwimmen wären eine gute Möglichkeit. Nach 4 Monaten führten wir eine Kontrolle durch und die Werte waren jetzt hervorragend: der Omega6/3 Quotient betrug 2.5:1 und der Omega 3 Index 9.07 (s.unten).

	Omega 6/3 Quotient (:1)	Omega 3 Index (%)	Transfette (%)	Omega 9 (Ölsäure) (%)	Alpha Linolensäure (%)	Arachidonsäure (%)
März 2015	15.5	4.9	0,35	20.1	0,31	9.78
Juni 2015	2.5	9.1	0.28	18.3	0.25	8.49

Tab 2 Messwerte von Pat. 1 vor und nach Einnahme eines Fischöl

Besonders erfreulich war, dass sich nicht nur die Laborparameter verbessert hatten, sondern auch Ihre Gelenkbeschwerden massiv weniger geworden waren und ihre Lebensqualität sich deutlich erhöht hatte - sie hat sogar mit Nordic Walking angefangen, was ihr nicht nur viel Spass macht, sondern auch einen enormen Beitrag zu ihrer Gesamtzufriedenheit beiträgt, weil sie neue Freundschaften geknüpft und bisher bereits 4 kg Gewicht verloren hat.

Patientin 2, eine 62 jährige Patientin mit Brustkrebs, die aktuell unter einer Antihormonellen Therapie ist, hatte seit dem Beginn der Therapie vor allem Schlafschwierigkeiten und litt unter einer insgesamt erhöhten Müdigkeit und zunehmenden Antriebsarmut. Sie überlegte, ob

sie nach einem Jahr Therapie das Antihormon absetzen sollte, weil ihre Lebensqualität sich verschlechtert hatte – weitere 4 Jahre Therapie konnte sie sich kaum vorstellen. Die durchgeführte Fettsäureanalyse zeigte mit einem Omega 6/3 Quotienten von 7.7:1, einen günstigeren Wert als ihn die meisten Frauen haben, aber auch einen verbesserungsfähigen Wert. So motivierte ich Sie zur Einnahme von 2g DHA und EPA täglich in der Hoffnung, ihre Beschwerden würden sich bessern und sie wird die antihormonelle Therapie weiter führen. Im Rahmen der normalen Tumornachkontrolle überprüften wir die Fettsäuren und die Werte waren jetzt alle im optimalen Bereich:

	Omega 6/3 Quotient (:1)	Omega 3 Index (%)	Transfette (%)	Omega 9 (Ölsäure) (%)	Alpha Linolensäure (%)	Arachidonsäure (%)
Dezember 2014	7.7	4.7	0,26	19.8	0,52	8.29
Juni 2015	2.1	8.2	0.30	17.7	0.30	6.38

Tab. 3 Messwerte von Pat. 2 vor und nach der Einnahme eines Fischöls

Wichtiger als die Verbesserung der Laborwerte war jedoch, dass sie inzwischen sehr viel besser schlafen konnte und sich insgesamt belastungsfähiger und vitaler fühlte und ihre Lebensqualität sich deutlich gesteigert hatte. Die antihormonelle Therapie nimmt sie jetzt weiter und das Fischöl hat einen festen Platz in ihrer Ernährung gefunden.

Meine eigenen exemplarischen Analysen zeigen die Notwendigkeit einer besseren Versorgung der Patientinnen mit Omega 3 und die Sinnhaftigkeit einer Schulung und Sensibilisierung der Patientin für diese Thematik. Es reicht eben häufig nicht aus sich „gesund zu ernähren“, das machen die Frauen nahezu alle, es braucht die gezielte Analyse und eine an den aktuellen Laborresultaten ausgerichtete Ergänzung, die so den persönlichen und individuellen Erfordernissen angepasst werden kann. Die individuellen Unterschiede sind zu gross, als dass eine generelle, das heisst für alle gleichermassen geltende Substitution empfohlen werden kann.

7. Diskussion

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit und viele verschiedene Faktoren beeinflussen die Erkrankungsrate und die Rückfallgefahr nach durchgemachter Erkrankung. Die ansteigende Zahl von Brustkrebserkrankungen ist unter anderem auf die Veränderungen des Lebensstils, der sozio-kulturellen Umstände und diverser Umweltfaktoren der letzten Jahrzehnte zurückzuführen (Gerber, 2012). Die Ernährung ist nur einer von einer ganzen Reihe von Faktoren, die dabei eine Rolle spielen und doch ein wichtiger und vor allem einer, der sich wahrscheinlich am leichtesten verändern lässt. Daraus resultiert eine besondere Aufmerksamkeit auf den Einfluss der Ernährung in den letzten Jahrzehnten und hier sind vor allem die Nahrungsfette und ihre Rolle in Bezug auf eine Krebserkrankungen intensiv beforscht worden.

Aus Zell- und Tierversuchen, bei denen wir kontrollierte Bedingungen kreieren können, sind die verschiedenen Funktionen von Vitamin D und den Nahrungsfetten besser bekannt und die zellulären Mechanismen zumindest teilweise entschlüsselt worden. Daraus ergibt sich ein recht einheitliches Bild einer schützenden Wirkung von Vitamin D und den langkettigen Omega 3 Fettsäuren, die sie über verschiedenen Mechanismen, wie eine anti-entzündliche, anti-proliferative, anti-angiogenetische und pro-apoptotische Wirkung entfalten, um nur ein paar zu nennen (Witte & Hardman, 2015; Bikle 2014; Lesli et al., 2014; Liu & Ma, 2014; Monk et al., 2014; Narvaez et al. 2014; Crew 2013; Krishnan et al. 2013; Lyengar et al., 2013; Jiang et al., 2012; Lopes et al. 2012; Swami et al. 2012; Welsh, 2012; Signori et al., 2011; Kang et al., 2010).

Die klaren Zusammenhänge aus den präklinischen Versuchen liessen sich in den klinischen Studien so eindeutig nicht spiegeln und die grosse Hoffnung mit den Substanzen Vitamin D und den Omega 3 FS eine wirkungsvolle, kostengünstige und leicht umzusetzende Therapie zu haben, wurde nicht in dem Masse erfüllt, wie sie erhofft war. Natürlich stellt sich die Frage, warum dieser Beweis in der Form nicht zu erbringen war. Betrachten wir die einzelnen Studien so fällt eine grosse Heterogenität auf und zwar sowohl bei den Untersuchungen zum Vitamin D wie auch zu den Fettsäuren und die möglichen Störfaktoren, die wahrscheinlich ein einheitliches Ergebnis verhindert haben und für diese Diskrepanz verantwortlich sind, sind bei beiden Substanzen ähnlich.

Bereits die Datenerhebung ist nicht nur uneinheitlich, sondern birgt auch eine Reihe von Fehlermöglichkeiten. Oft wurde mittels Ernährungsfragebögen die Nahrungskomponenten

erfasst und daraus die Menge an Fettsäuren resp. Vitamin D geschätzt, denn erst einige der neueren Studien haben Messungen durchgeführt (Sperati et al., 2013). Allerdings reicht es nicht aus die Zufuhr zu ermitteln um zu wissen, ob ein Mensch ausreichend versorgt ist, weil der genetische Polymorphismus der beteiligten Enzyme dafür sorgt, dass jeder Menschen unterschiedliche Mengen aufnimmt und auch die Stoffwechsellleistungen individuell verschieden sind. Die Datenerhebung wurde darüber hinaus im Verlauf nicht aktualisiert – die Ernährungsgewohnheiten der einzelnen Person könnte sich aber durchaus verändert haben. Wir wissen aus der täglichen Praxis, dass die eine Frau sehr viel Vitamin D braucht um einen ausreichende Blutkonzentration zu erreichen, die andere nur wenig – Unterschiede, die ein Fragebogen nicht erfasst. Meine eigenen kleinen Daten zeigen bereits, dass eine „gesunde Ernährung“ oft nicht für einen guten Omega 6/3 Quotienten ausreicht. Und die Menge des Fischkonsums ist auch kein Garant für eine ausreichende Versorgung mit DHA und EPA – unterschiedliche Fischarten haben einen verschiedenen Gehalt an diesen wichtigen Fettsäuren und Wildfang hat mehr Omega 3 als Zuchtfisch. Bei Wildfang ist die Schwermetallbelastung des Fisches zu beachten, die den positiven Nutzen eventuell wieder relativiert, was eine mögliche Erklärung wäre für den fehlenden positiven Effekt einer fischreichen Ernährung in manchen Untersuchungen (Zheng et al., 2013; Yang et al., 2014) Wahrscheinlich ist die Supplementation von DHA und EPA durch die Einnahme von gereinigtem Fischöl aus Wildfang eine bessere Alternative

Die Erfassung von Einflussfaktoren wie Alter, Rasse, Körpergewicht, Menopausenstatus, Art der Zubereitung der zugeführten Speisen und körperliche Aktivität erfolgte in einigen Untersuchungen nur unvollständig oder gar nicht. Dabei wissen wir zum Beispiel, dass mit zunehmendem Alter Vitamin D nicht mehr so gut über die physiologisch dünner werdende Haut gebildet wird, die regelmässige Bewegung vor allem im Freien eine Rolle spielt und Übergewicht an sich bereits ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung von Brustkrebs ist. Gerade bei Übergewicht wirken verschiedene Mechanismen anders, was unter anderem an der bei Adipositas erhöhten Inflammation liegen kann. In Studien konnte beispielsweise der positive Aspekt einer Omega 3 Supplementation nur bei den deutlich übergewichtigen Frauen, nicht aber bei den normalgewichtigen Frauen nachgewiesen werden (Chajés et al., 2012). Und der Zusammenhang zwischen Vitamin D, Adipositas und Krebs ist in einer vor kurzem veröffentlichten Metaanalyse bestätigt worden (Shanmugalingam et al., 2014). Wir sehen an dem Beispiel Gewicht, wie wichtig die Erfassung von Zusatzfaktoren ist, wenn es darum geht den kausalen Zusammenhang von Vitamin D und Omega 3 Fettsäuren und Brustkrebs zu untersuchen.

Auch die Art des Tumors, seine bestimmten Charakteristika, scheint kein unabhängiger Faktor zu sein, wenn es um die Einflussmöglichkeiten der Ernährung geht. Wie wir in der Untersuchung von Chlebowski und Mitarbeiter (2006) sehen konnten, war die Fettreduktion und Gewichtsabnahme in ihren positiven Auswirkungen auf die Brustkrebskrankung statistisch signifikant bei den Frauen, die einen hormonrezeptornegativen Brustkrebs hatten. Des Weiteren zeigten einige Studien unterschiedliche Ergebnisse in Anhängigkeit von der Menopause, so dass die Vermutung nahe liegt dass nicht nur der Zeitfaktor, sondern auch hormonelle Faktoren in der Verbindung Vitamin D, Omega 3 und Brustkrebs eine Rolle spielen.

Die grosse Menge an Studien zu Omega3 und Vitamin D in Verbindung mit einer Krebserkrankung zeigt das grosse Interesse und die Bedeutung dieser Substanzen. Das biologische Potenzial für eine bedeutsame Funktion in der primären wie sekundären Prävention einer Brustkrebskrankung haben beide Substanzen, wie uns die präklinischen Untersuchungen klar demonstriert haben. Und auch die klinischen Ergebnisse, gerade die der neueren Zeit, weisen darauf hin, dass hier eine wichtige und bedeutsame Ressource nicht ausreichend genutzt wird. Wir erhoffen uns von den laufenden grossen Studien weitere differenzierte Erkenntnisse, damit möglichst alle betroffenen Frauen in den Nutzen dieser grossen Ressource kommen.

8. Konklusion

Die vorliegenden Studiendaten in den präklinischen Studien lassen einen eindeutigen und einheitlich demonstrierten präventiven Nutzen einer guten Versorgung mit sowohl Vitamin D als auch den langkettigen Omega 3 Fettsäuren EPA und DHA erkennen. Die Datenlage ist in den klinischen Studien sehr viel weniger einheitlicher und ein möglicher Ausdruck einer viel komplexeren Situation im Menschen, die sich weniger deutlich in Studien abbilden lässt. Methodische Probleme bedingt durch eine grosse Heterogenität der Studien in Bezug auf die Dosis, die Dauer der Einnahme und der Messmethoden tragen dazu bei, dass die erhobenen Daten keine eindeutige Empfehlung zulassen und die Evidenz für eine definitive Aufnahme in die Therapie nach Meinung der Experten nicht ausreicht. Eine biologische Plausibilität der Wirkung ist jedoch vorhanden und betrachten wir den möglichen Schaden, den eine Ergänzung mit Vitamin D und Omega 3 FS anrichten könnte, so fehlt dieser bei den Omega 3 Fettsäuren und auch bei Vitamin D ist die therapeutische Breite sehr gross - in keiner der vorliegenden Untersuchung wurden negative Begleiterscheinungen oder ein negativer Effekt nachgewiesen. Hinzu kommen die geringen Kosten einer solchen Therapie, die einen weiteren positiven Aspekt darstellt. Für mich als klinisch tätige Ärztin reicht die Datenlage aus um in meiner täglichen Arbeit den Fokus auf diese beiden wichtigen Substanzen zu richten, die Versorgungslage der Patientin mit Vitamin D und den verschiedenen Fettsäuren insbesondere DHA und EPA zu überprüfen und in individueller Ergänzung eine unzureichende Konzentration auszugleichen. Der zu erwartende positive Nutzen reicht weit über die Prävention bezüglich einer Brustkrebserkrankung oder der Verhinderung eines Krankheitsrückfalles hinaus und der gesundheitliche Vorteil ist von so grosser Bedeutung, dass er dieses Vorgehen sinnvoll erscheinen lässt. Möglicherweise ist er in Studien nicht ohne jeden Zweifel abzubilden, weil zu viele einzelne Faktoren in ihrer Gesamtheit die Gesundheit oder Genesung des einzelnen Menschen beeinflussen; darunter auch Faktoren, die mittels Laboranalysen nicht erfassbar sind.

9. Literatur

Abbas S., Linseisen J., Slanger T., Kropp S., Mutschelknauss E.J., Flesch-Janys D., Chang-Claude J. (2008) "Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study." *Carcinogenesis*. Jan;29(1):93-9

Alfano C.M., Imayama I., Neuhouser M.L., Kiecolt-Glaser J.K., Smith A.W., Meeske K., McTiernan A., Bernstein L., Baumgartner K.B., Ulrich C.M., Ballard-Barbash R. (2012) "Fatigue, inflammation, and ω -3 and ω -6 fatty acid intake among breast cancer survivors." *J Clin Oncol*. Apr 20;30(12):1280-7

Aragón F., Perdigón G. & de Moreno de LeBlanc A. (2014) "Modification in the diet can induce beneficial effects against breast cancer." *World J Clin Oncol*. Aug 10;5(3):455-64

Bauer S.R., Hankinson S.E., Bertone-Johnson E.R., Ding E.L. (2013) "Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies." *Medicine (Baltimore)*. May;92(3):123-31

Beasley J.M., Newcomb P.A., Trentham-Dietz A., Hampton J.M., Bersch A.J., Passarelli M.N., Holick C.N., Titus-Ernstoff L., Egan K.M., Holmes M.D., Willett W.C. (2011) "Post-diagnosis dietary factors and survival after invasive breast cancer." *Breast Cancer Res Treat*. Jul;128(1):229-36

Bikle D.D. (2014) "Vitamin D and cancer: the promise not yet fulfilled." *Endocrine*. May;46(1):29-38

Boeke C.E., Eliassen A.H., Chen W.Y., Cho E., Holmes M.D., Rosner B., Willett W.C., Tamimi R.M. (2014) "Dietary fat intake in relation to lethal breast cancer in two large prospective cohort studies." *Breast Cancer Res Treat*. Jul;146(2):383-92

Bougnoux P., Hajjaji N., Ferrasson M.N., Giraudeau B., Couet C., Le Floch O. (2009) "Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial." *Br J Cancer*. Dec 15;101(12):1978-85

Brant J. (2012) "Vitamin d in the prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms: is it ready for practice?" *J Adv Pract Oncol*. Jul;3(4):245-8

Brasky T.M., Lampe J.W., Potter J.D., Patterson R.E., White E. (2010) “Specialty supplements and breast cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort.” *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jul;19(7):1696-708

Buckland G., Ros M.M., Roswall N., Bueno-de-Mesquita H.B., et al. (2013) “Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study.” *Int J Cancer.* Jun 15;132(12):2918-27

Calder P.C. (2015) “Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance.” *Biochim Biophys Acta.* Apr;1851(4):469-484

Calder P.C. (2013) “n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions.” *Proc Nutr Soc.* Aug;72(3):326-36

Calder P.C. (2012) “Mechanisms of action of (n-3) fatty acids.” *J Nutr.* Mar;142(3):592S-599S

Calder P.C. (2010) “Omega-3 fatty acids and inflammatory processes.” *Nutrients.* Mar;2(3):355-74

Chajès V., Biessy C., Ferrari P., Romieu I., Freisling H., Huybrechts I., Scalbert A., et al. (2015) “Plasma Elaidic Acid Level as Biomarker of Industrial Trans Fatty Acids and Risk of Weight Change: Report from the EPIC Study.” *PLoS One.* Feb 12;10(2):e0118206

Chajès V., Torres-Mejía G., Biessy C., Ortega-Olvera C., Angeles-Llerenas A., Ferrari P., Lazcano-Ponce E., Romieu I. (2012) “ ω -3 and ω -6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status.” *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Feb;21(2):319-26

Chajès V., Thiébaud A.C., Rotival M., Gauthier E., Maillard V., Boutron-Ruault M.C., Joulin V., Lenoir G.M., (2008) “Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study.” *Am J Epidemiol.* Jun 1;167(11):1312-20

Chajès V., Thiébaud A.C., Rotival M., Gauthier E., Maillard V., Boutron-Ruault M.C., Joulin V., Lenoir G.M., Clavel-Chapelon F. (1999) “Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden.” *Int J Cancer.* Nov 26;83(5):585-90

Chapkin R.S., Kim W., Lupton J.R., McMurray D.N. (2009) "Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation." *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. Aug-Sep;81(2-3):187-91

Chénais B. & Blanckaert V. (2012) "The janus face of lipids in human breast cancer: how polyunsaturated Fatty acids affect tumor cell hallmarks." *Int J Breast Cancer*.712536

Chlebowski R.T., Pettinger M, Johnson K.C., Wallace R., Womack C., Mossavar-Rahmani Y., Stefanick M., Wactawski-Wende J., Carbone L., Lu B., Eaton C., Walitt B., Kooperberg C.L. (2013) "Vitamin D and breast cancer incidence and outcome." *Anticancer Agents Med Chem*. Jan;13(1):98-106.

Chlebowski R.T. (2011) "Vitamin D and breast cancer: interpreting current evidence." *Breast Cancer Res*. Aug 16;13(4):217

Chlebowski R.T., Johnson K.C., Kooperberg C., Pettinger M., Wactawski-Wende J., Rohan T., Rossouw J, Lane D., O'Sullivan M.J., Yasmeen S., Hiatt R.A., Shikany J.M., Vitolins M., Khandekar J., Hubbell F.A. (2008) "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer." *J Natl Cancer Inst*. Nov 19;100(22):1581-91

Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P., Fechner A.J., Mady L.J. (2010) "Vitamin D: metabolism." *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun;39(2):243-53

Crew K.D. (2013) "Vitamin D: are we ready to supplement for breast cancer prevention and treatment?" *ISRN Oncol.*;2013:483687

Crew K.D., Gammon M.D., Steck S.E., Hershman D.L., Cremers S., Dworakowski E., Shane E., Terry M.B., Desai M., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M. (2009) "Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk." *Cancer Prev Res (Phila)*. Jun;2(6):598-604

Corsetto P.A., Montorfano G., Zava S., Jovenitti I.E., Cremona A., Berra B., Rizzo A.M. (2011) "Effects of n-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane." *Lipids Health Dis*. May 12;10:73

Cuzick J., et al. IBIS-I Investigators (2015) "Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial." *Lancet Oncol*. Jan;16(1):67-75

- Cuzick J., et al. IBIS-I Investigators (2014) “Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial.” *Lancet*. Mar 22;383(9922):1041-8
- de Lorgeril M. & Salen P. (2014 a) “Helping women to good health: breast cancer, omega-3/omega-6 lipids, and related lifestyle factors.” *BMC Med*. Mar 27;12:54
- de Lorgeril M.& Salen P. (2014 b) “Do statins increase and Mediterranean diet decrease the risk of breast cancer?” *BMC Med*. Jun 5;12:94
- de Lorgeril M. & Salen P. (2012) “New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids.” *BMC Med*. May 21;10:50
- Duggan C., de Dieu Tapsoba J., Mason C., Imayama I., Korde L., Wang C.Y., McTiernan A. (2015) “Effect of Vitamin D3 Supplementation in Combination with Weight Loss on Inflammatory Biomarkers in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial.” *Cancer Prev Res (Phila)*. Jul;8(7):628-35
- Engel P., Fagherazzi G., Boutten A., Dupré T., Mesrine S., Boutron-Ruault M.C, Clavel-Chapelon F. (2010) “Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort.” *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2341-50
- Esposito K., Maiorino M.I., Ceriello A., Giugliano D. (2010) “Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review.” *Diabetes Res Clin Pract*. Aug;89(2):97-102
- Fabian C.J. & Kimler B.F. (2013) “Marine-derived omega-3 fatty acids: fishing for clues for cancer prevention.” *Am Soc Clin Oncol Educ Book* :97-101
- Friedman C.F., DeMichele A., Su H.I., Feng R., Kapoor S., Desai K., Mao J.J. (2012) “Vitamin d deficiency in postmenopausal breast cancer survivors.” *J Womens Health (Larchmt)*. Apr;21(4):456-62
- Farvid M.S., Cho E., Chen W.Y, Eliassen A.H., Willett W.C. (2014) “Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer.” *Breast Cancer Res Treat*. May;145(1):255-65

- Gago-Dominguez M., Yuan J.M, Sun C.L., Lee H.P., Yu M.C. (2003) “Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study.” *Br J Cancer*. Nov 3;89(9):1686-92
- Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Grant W.B., Giovannucci E.L., Lipkin M., Newmark H., Holick M.F. (2007) „Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis.” *J Steroid Biochem Mol Biol*. Mar;103(3-5):708-11
- Gerber M (2012) “Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies.” *Br J Nutr*. Jun;107 Suppl 2:S228-39
- German Nutrition Society, Bonn, Germany (2012) “New Reference Values for Vitamin D” *Ann Nutr Metab*;60:241–246
- Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I., Koo J., Hood N. (2009) “Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer.” *J Clin Oncol*. Aug 10;27(23):3757-63
- Hajjaji N. & Bougnoux P. (2013) “Selective sensitization of tumors to chemotherapy by marine-derived lipids: a review.” *Cancer Treat Rev*. Aug;39(5):473-88
- Harper H.A., Löffler, G., Petrides P.E., Weiss, L.(2013) „Physiologische Chemie: Eine Einführung in die medizinische Biochemie für Studierende der Medizin und Ärzte“ Springer
- Harris W.S. (2008) “The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease.” *Am J Clin Nutr*. Jun;87(6):1997S-2002S
- Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R. (2007) ”Risk assessment for vitamin D.” *Ver Am J Clin Nutr*. Jan;85(1):6-18
- Heaney R., Garland C., Baggerly C., French C., Gorham E. (2015) “Letter to Veugelers, P.J. and Ekwaru, J.P., A statistical error in the estimation of the recommended dietary allowance for vitamin D.” *Nutrients*. Mar 10;7(3):1688-90
- Henn J. (2014) “Messen, Analysieren, Regulieren – Klinische Relevanz eines optimierten Fettsäurestatus durch natürliches Fischöl-/Olivenölgemisch“ Masterarbeit Europa Universität Viadrina, Frankfurt/Oder
- Holmes MD., Stampfer M.J., Colditz G.A., Rosner B., Hunter D.J., Willett W.C. (1999) “Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma.” *Cancer*. Sep 1;86(5):826-35.

- Jacobs E.T., Thomson C.A., Flatt S.W., Newman V.A., Rock C.L., Pierce J.P. (2013) "Correlates of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer stage in the Women's Healthy Eating and Living Study." *Nutr Cancer*. 65(2):188-94
- Jacobs E.T., Martínez M.E., Jurutka P.W. (2011) "Vitamin D: marker or mechanism of action?" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Apr;20(4):585-90
- Jiang W., Zhu Z., McGinley J.N., Bayoumy K., Manni A., Thompson H.J. (2012) "Identification of a molecular signature underlying inhibition of mammary carcinoma growth by dietary N-3 fatty acids." *Cancer Res*. Aug 1;72(15):3795-806
- Kang K.S., Wang P., Yamabe N, Fukui M., Jay T., Zhu B.T. (2010) „Docosahexaenoic acid induces apoptosis in MCF-7 cells in vitro and in vivo via reactive oxygen species formation and caspase 8 activation." *PLoS One*. Apr 22;5(4):e10296
- Khan M.I., Bielecka Z.F., Najm M.Z., Bartnik E., Czarnecki J.S., Czarnecka A.M, Szczylik C. (2014) "Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches (review)." *Int J Oncol*. Feb;44(2):349-63
- Kim J., Shin A., Lee J.S., Youn S., Yoo K.Y. (2009) "Dietary factors and breast cancer in Korea: an ecological study." *Breast J*. Nov-Dec;15(6):683-6
- Kim Y. & Je Y. (2014) "Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis." *Br J Cancer*. May 27;110(11):2772-84
- Khan Q.J., Reddy P.S., Kimler B.F., Sharma P., Baxa S.E., O'Dea A.P., Klemp J.R, Fabian C.J. (2010) "Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer." *Breast Cancer Res Treat*. Jan;119(1):111-8
- Khodarahmi M. & Azadbakht L. (2014) "The association between different kinds of fat intake and breast cancer risk in women." *Int J Prev Med*. Jan;5(1):6-15
- Kim H.J., Lee Y.M., Ko B.S., Lee J.W., Yu J.H., Son B.H., Gong G.Y., Kim S.B., Ahn S.H. (2011) "Vitamin D deficiency is correlated with poor outcomes in patients with luminal-type breast cancer." *Ann Surg Oncol*. Jul;18(7):1830-6
- Kremmyda L.S., Tvrzicka E., Stankova B., Zak A. (2011) "Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease: a review. part 2: fatty acid physiological

roles and applications in human health and disease.” *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* Sep;155(3):195-218

Lee M.S., Huang Y.C., Wahlqvist M.L., Wu T.Y., Chou Y.C, Wu M.H., Yu J.C, Sun C.A. (2011) “Vitamin D decreases risk of breast cancer in premenopausal women of normal weight in subtropical taiwan.” *J Epidemiol.* 21(2):87-94.

Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W. (2014) “Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model.” *Lipids Health Dis.* Jun 11;13:96

Li D. (2015) “Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: meta-analysis based systematic review. “*Asia Pac J Clin Nutr.*;24(1):10-5

Lim S.T., Jeon Y.W. & Suh Y.J. (2015) “Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis.” *Asian Pac J Cancer Prev.*16(6):2507-13

Lin J., Manson J.E., Lee I.M., Cook N.R., Buring J.E., Zhang S.M. (2007) “Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women.” *Arch Intern Med.* May 28;167(10):1050-9

Liu J., & Ma D.W., (2014) “The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer.” *Nutrients.* Nov 18;6(11):5184-223

Lohmann A.E. et al. (2015) „Prognostic associations of 25 hydroxy vitamin D in NCIC CTG MA.21, a phase III adjuvant randomized clinical trial of three chemotherapy regimens in high-risk breast cancer.” *Breast Cancer Res Treat.* Apr;150(3):605-11

Lohmann A.E. & Goodwin P.J. (2014) “Hype versus hope: metformin and vitamin D as anticancer agents.” *Am Soc Clin Oncol Educ Book.*:e69-74

Lopes N., Paredes J., Costa J.L., Ylstra B., Schmitt F. (2012) “Vitamin D and the mammary gland: a review on its role in normal development and breast cancer.” *Breast Cancer Res.* May 31;14(3):211

Iyengar N.M., Hudis C.A. & Gucalp A. (2013) “Omega-3 fatty acids for the prevention of breast cancer: an update and state of the science.” *Curr Breast Cancer Rep.*Sep 1;5(3):247-254

- Maalmi H., Ordóñez-Mena J.M., Schöttker B., Brenner H. (2014) “Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.” *Eur J Cancer*. May;50(8):1510-21
- Makarem N., Chandran U., Bandera E.V., Parekh N. (2013) “Dietary fat in breast cancer survival.” *Annu Rev Nutr*.;33:319-48.
- Martinez-Alonso M., Dusso A., Ariza G., Nabal M. (2014) “The effect on quality of life of vitamin D administration for advanced cancer treatment (VIDAFACt study): protocol of a randomised controlled trial.” *BMJ Open*. Dec 31;4(12):e006128
- McDonald C., Bauer J., Capra S. & Coll J. (2014) “The muscle mass, omega-3, diet, exercise and lifestyle (MODEL) study - a randomised controlled trial for women who have completed breast cancer treatment.” *BMC Cancer*. Apr 16;14:264
- McCullough M.L., Stevens V.L., Patel R., Jacobs E.J., Bain E.B., Horst R.L., Gapstur S.M., Thun M.J., Calle E.E. (2009) “Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and postmenopausal breast cancer risk: a nested case control study in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort.” *Breast Cancer Res*.;11(4):R64
- Miller A.H., Ancoli-Israel S., Bower J.E., Capuron L., Irwin M.R. (2008) „Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer.” *J Clin Oncol*. Feb 20;26(6):971-82
- Mizuno N.K., Rogozina O.P., Seppanen C.M., Liao D.J., Cleary M.P, Grossmann M.E. (2013) “Combination of intermittent calorie restriction and eicosapentaenoic acid for inhibition of mammary tumors.” *Cancer Prev Res (Phila)*. Jun;6(6):540-7
- Mohr S.B., Gorham E.D., Kim J., Hofflich H., Garland C.F. (2014) “Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer.” *Anticancer Res*. 2014 Mar;34(3):1163-6
- Mohr S.B., Gorham E.D., Alcaraz J.E., Kane C.J., Macera C.A., Parsons J.K., Wingard D.L., Garland C.F. (2011) “Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis.” *Anticancer Res*. Sep;31(9):2939-48
- Monk J.M. ,Turk H.F., Liddle D.M., De Boer A.A., Power K.A, Ma D.W., Robinson L.E. (2014) “n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanisms to mitigate inflammatory paracrine signaling in obesity-associated breast cancer.” *Nutrients*. Oct 30;6(11):4760-93

- Murff H.J., Shu X.O., Li H., Yang G, Wu X., Cai H., Wen W., Gao Y.T., Zheng W. (2011) "Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study." *Int J Cancer*. Mar 15;128(6):1434-41
- Park S.Y., Kolonel L.N., Henderson B.E., Wilkens L.R. (2012) "Dietary fat and breast cancer in postmenopausal women according to ethnicity and hormone receptor status: the Multiethnic Cohort Study." *Cancer Prev Res (Phila)*. Feb;5(2):216-28
- Peppone L.J., Rickles A.S., Janelins M.C., Insalaco M.R., Skinner K.A. (2012) "The association between breast cancer prognostic indicators and serum 25-OH vitamin D levels." *Ann Surg Oncol*. Aug;19(8):2590-9
- Peppone L.J., Huston A.J., Reid M.E., Rosier R.N., Zakharia Y., Trump D.L., Mustian K.M., Janelins M.C., Purnell J.Q., Morrow G.R. (2011) "The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients." *Breast Cancer Res Treat*. May;127(1):171-7
- Pouchieu C., Chajès V., Laporte F., Kesse-Guyot E., Galan P., Hercberg S., Latino-Martel P., Touvier M. (2014) "Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk - modulation by antioxidants: a nested case-control study." *PLoS One*. Feb 27;9(2):e90442
- Prieto-Alhambra D., Servitja S., Javaid M.K., Garrigós L., Arden N.K., Cooper C., Albanell J., Tusquets I., Diez-Perez A., Nogues X. (2012) "Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study." *Breast Cancer Res Treat*. Jun;133(3):1159-67
- Rangel-Huerta O.D., Aguilera C.M., Mesa M.D., Gil A. (2012) "Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomised clinical trials." *Br J Nutr*. Jun;107 Suppl 2:S159-70
- Rastelli AL., Taylor M.E, Gao F., Armamento-Villareal R., Jamalabadi-Majidi S., Napoli N., Ellis M.J. (2011) "Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial." *Breast Cancer Res Treat*. Aug;129(1):107-16

- Rose A.A., Elser C., Ennis M., Goodwin P.J. (2013) "Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis." *Breast Cancer Res Treat.* Oct;141(3):331-9
- Roy S., Sherman A., Monari-Sparks M.J., Schweiker O., Hunter K. (2014) "Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study)." *N Am J Med Sci.* Aug;6(8):396-402
- Saadatian-Elahi M., Toniolo P., Ferrari P., Goudable J., Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Riboli E. (2002) "Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study." *IARC Sci Publ.*;156:227-30
- Santagata S., Thakkar A., Ergonul A., Wang B., Woo T, Hu R., Harrell J.C., McNamara G., Schwede M., Culhane A.C., Kindelberger D, Rodig S., Richardson A., Schnitt S.J., Tamimi R.M., Ince T.A. (2014) "Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome." *J Clin Invest.* Feb;124(2):859-70
- Sczaniecka A.K., Brasky T.M., Lampe J.W., Patterson R.E., White E. (2012) "Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort." *Nutr Cancer.* 64(8):1131-42
- Schöttker B., Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States. (2014) "Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States." *BMJ.* Jun 17;348
- Serhan C.N., Dalli J., Colas R.A., Winkler J.W., Chiang N. (2015) "Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome." *Biochim Biophys Acta.* Apr;1851(4):397-413
- Shanmugalingam T., Crawley D., Bosco C, Melvin J., Rohrmann S., Chowdhury S., Holmberg L., Van Hemelrijck M. (2014) "Obesity and cancer: the role of vitamin D." *BMC Cancer.* Sep 25;14:712
- Shannon J. King I.B., Lampe J.W., Gao D.L., Ray R.M., Lin M.G., Stalsberg H., Thomas D.B. (2007) "Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China." *Am J Clin Nutr.* Apr;85(4):1090-7

- Shao T., Klein P. & Grossbard M.L. (2012) "Vitamin D and breast cancer." *Oncologist*;17(1):36-45
- Shin M.H., Holmes M.D., Hankinson S.E., Wu K., Colditz G.A., Willett W.C. (2002) "Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer." *J Natl Cancer Inst. Sep 4*;94(17):1301-11
- Simopoulos A.P. (2002) "The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids." *Biomed Pharmacother. Oct*;56(8):365-79
- Singer O., Cigler T., Moore A.B., Levine A.B., Do H.T., Mandl L.A. (2014) "Hypovitaminosis D is a predictor of aromatase inhibitor musculoskeletal symptoms." *Breast J. Mar-Apr*;20(2):174-9
- Singer O., Cigler T., Moore A.B., Levine A.B., Hentel K, Belfi L., Do H.T., Mandl L.A. (2012) "Defining the aromatase inhibitor musculoskeletal syndrome: a prospective study." *Arthritis Care Res (Hoboken). Dec*;64(12):1910-8
- Singh S., Holmes M.D., Hankinson S.E., Wu K., Colditz G.A., Willett W.C. (2012) "Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms: results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole." *Breast Cancer Res Treat. Apr*;132(2):625-9
- Spencer L., Mann C., Metcalfe M., Webb M., Pollard C., Spencer D., Berry D., Steward W., Dennison A. (2009) "The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential." *Eur J Cancer. Aug*;45(12):2077-86
- Sperati F., Vici P., Maugeri-Saccà M., Stranges S., Santesso N., Mariani L., Giordano A., Sergi D., Pizzuti L., Di Lauro L., Montella M., Crispo A, Mottolese M., Barba M. (2013) "Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." *PLoS One. Jul 22*;8(7):e69269
- Stripp C., Overvad K., Christensen J., Thomsen B.L, Olsen A, Møller S., Tjønneland A. (2003) "Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate." *J Nutr. Nov*;133(11):3664-9
- Swami S., Krishnan A.V., Wang J.Y., Jensen K., Horst R., Albertelli M.A., Feldman D. (2012) "Dietary vitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) exhibit equivalent

anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer.” *Endocrinology*. Jun;153(6):2576-87

Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J.P. (2014) “Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials.” *BMJ* 348:g2035

Thiébaud A.C., Chajès V., Gerber M., Boutron-Ruault M.C., Joulin V., Lenoir G., Berrino F., Riboli E., Bénichou J., Clavel-Chapelon F. (2009) “Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer.” *Int J Cancer*. Feb 15;124(4):924-31

Tretli S., Schwartz G.G., Torjesen P.A, Røksahm T.E. (2012) “Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study.” *Cancer Causes Control*. Feb;23(2):363-70

Tvrzicka E., Kremmyda L.S., Stankova B., Zak A. (2011) “Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions.” *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. Jun;155(2):117-30

van der Rhee H., Coebergh J.W. & de Vries E. (2009) “Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies.” *Eur J Cancer Prev*. Nov;18(6):458-75

Villaseñor A., Ballard-Barbash R., Ambis A., Bernstein L., Baumgartner K., Baumgartner R., Ulrich C.M., Hollis B.W., McTiernan A., Neuhauser M.L. (2013) “Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with overall and breast cancer-specific mortality in a multiethnic cohort of breast cancer survivors.” *Cancer Causes Control*. Apr;24(4):759-67

Vogel V.G. (2015) “Ongoing data from the breast cancer prevention trials: opportunity for breast cancer risk reduction.” *BMC Med*. Mar 26;13:63

Vrieling A., Hein R., Abbas S., Schneeweiss A., Flesch-Janys D., Chang-Claude J. (2011) “Serum 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study.” *Breast Cancer Res*. Jul 26;13(4):R74

Wakai K. et al. JACC Study Group (2005) “Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan” *Cancer Sci*. Sep;96(9):590-9.

- Wang Q., Imamura F., Lemaitre R.N., Rimm E.B., Wang M., King I.B., Song X., Siscovick D., Mozaffarian D. (2014) "Plasma phospholipid trans-fatty acids levels, cardiovascular diseases, and total mortality: the cardiovascular health study." *J Am Heart Assoc.* Aug 27;3(4).
- Weaver K.L., Ivester P., Chilton J.A., Wilson M.D., Pandey P., Chilton F.H. (2008) "The content of favorable and unfavorable polyunsaturated fatty acids found in commonly eaten fish." *J Am Diet Assoc.* Jul;108(7):1178-85
- Welsh J. (2012) "Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis." *Arch Biochem Biophys.* Jul 1;523(1):107-14
- Welsh J. (2011) "Vitamin D metabolism in mammary gland and breast cancer." *Mol Cell Endocrinol.* Dec 5;347(1-2):55-60
- Wirfält E., Vessby B., Mattisson I., Gullberg B., Olsson H., Berglund G. (2004) "No relations between breast cancer risk and fatty acids of erythrocyte membranes in postmenopausal women of the Malmö Diet Cancer cohort (Sweden)." *Eur J Clin Nutr.* May;58(5):761-70
- Witte T.R. & Hardman W.E. (2015) "The Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Consumption on Mammary Carcinogenesis." *Lipids.* Apr 10. [Epub ahead of print]
- Yang B., Ren X.L., Fu Y.Q., Gao J.L., Li D. (2014) "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.* Feb 18;14:105
- Yee L.D., Agarwal D., Rosol T.J., Lehman A., Tian M., Hatton J., Heestand J., Belury M.A., Clinton S.K. (2013) "The inhibition of early stages of HER-2/neu-mediated mammary carcinogenesis by dietary n-3 PUFAs." *Mol Nutr Food Res.* Feb;57(2):320-7
- Yee L.D., Lester J.L., Cole R.M., Richardson J.R., Hsu J.C., Li Y., Lehman A., Belury M.A., Clinton S.K. (2010) "Omega-3 fatty acid supplements in women at high risk of breast cancer have dose-dependent effects on breast adipose tissue fatty acid composition." *Am J Clin Nutr.* May;91(5):1185-94
- Yin L., Grandi N., Raum E., Haug U., Arndt V., Brenner H. (2010) "Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk." *Eur J Cancer.* Aug;46(12):2196-205
- Zhang K. & Song L. (2014) "Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis of 39 studies." *PLoS One.* Apr 25;9(4):e96125

Zheng J.S., Hu X.J., Zhao Y.M., Yang J., Li D. (2013) "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*. Jun 27;346:f3706

Zheng Y., Zhu J., Zhou M., Cui L., Yao W., Liu Y. (2013) "Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality." *PLoS One*. Dec 3;8(12):e82109

10. Eigene Fettsäureanalysen, Detailwerte

Pat.	Alter	Omega6:3 Wert zu 1	Omega 3 Ind	Transfette	Omega 9	ALA	Arachidonsä
CC	38	14	6.6	0.26	21.4	0.24	10.93
SA	41	14.7	4.5	0.4	19.2	0.26	13.41
LP	42	22.7	4	0.3	18.8	0.02	12.73
ECV	43	15.3	5.1	0.26	18.4	0.27	12.53
SBJ	44	12.7	5.4	0.39	19.3	0.33	11.27
RG	45	16.8	3.1	0.4	20.1	0.16	11.59
BC	45	9.6	7.1	0.32	17.7	0.11	12.89
HA	47	9.1	6	0.16	20	0.08	7.77
SH	47	12.9	4.3	0.33	18.9	0.15	11.25
BT	48	4.1	7	0.56	19.8	0.32	10.75
GA	53	15.5	4.9	0.35	20.1	0.31	9.78
WK	53	6.8	7.4	0.41	15	0.27	13.35
TA	53	25.1	4.8	0.49	15.2	0.19	15.29
GR	54	11.7	4.2	0.56	18.1	0.33	8.04
KK	55	30.3	3.7	0.36	17.5	0.24	10.31
NK	56	22.6	3.7	0.25	18.3	0.44	8.13
OB	56	8.5	6.2	0.33	19.3	0.34	10.78
WI	57	12.2	5.2	0.34	18.4	0.19	10.96
AM	59	3.3	8.7	0.43	15	0.37	13.41
BM	60	12.4	4.4	0.46	19.2	0.27	10.56
TT	60	7	7.7	0.25	18.8	0.28	10.07
BR (1)	61	18.5	3.8	0.3	16.9	0.18	11.27
BR (2)	61	12.2	5.6	0.3	18	0.2	11.09
JE	62	12.1	5.3	0.45	15.5	0.26	10.44
BM	63	5.1	6.8	0.28	18.4	0.14	10.51
RT	64	15.4	6.9	0.36	21.5	0.36	10.03
SB	64	11.9	4.5	0.45	19.1	0.44	10.86
BE	65	15	3.7	0.38	19.3	0.2	10.59
MM	66	17.7	3.6	0.51	19.3	0.31	9.75
EH	67	7.7	6.8	0.41	18.6	0.38	10.68
MI	68	21.1	2.7	0.51	19.8	0.36	9.49
ZA	69	10.1	6	0.4	17.5	0.28	8.09
EA	73	11.3	7.1	0.37	17.6	0.25	11.79
ZR	77	5.9	5.7	0.37	20.8	0.41	9.13
KD	50	16.2	3.7	0.36	17.5	0.26	12.33
vSC	57	6.8	5.4	0.46	19.4	0.2	7.35
GA	60	28.8	3.9	0.26	20.5	0.44	11.23
ZE	63	15.8	3.7	0.26	20.7	0.21	10.13
BD	45	18.2	3.8	0.34	17.9	0.23	11.08
DOA	41	17.3	4.6	0.16	19.8	0.18	10.37
SE	37	21.7	3.5	0.18	21	0.83	8.04
BB	47	19.6	4.2	0.45	18.7	0.22	9.39
HG	64	9.23	5.61	0.44	19.97	0.21	9.97
MK	42	25.02	4.21	0.45	16.6	0.17	11.51
GA	50	11.61	6.2	0.34	17.4	0.19	10.45
ME	59	9.4	4	0.34	20.8	0.51	9.16
LA	42	14.62	5.19	0.5	19.3	0.14	9.94
DB	54	22.9	4.3	0.31	18.5	0.26	11.21
BM	51	16.9	4	0.32	20	0.18	10.3
Mittelwert	55	14.4	5.08	0.36	18.8	0.29	10.65

11. Abbildungsnachweis

Grafik 1 : <http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/akut/vitamin.html> (letzter Zugriff 19.8.2015, 15:12 Uhr)

Grafik 2 : Jacobs E.T., Martínez M.E., Jurutka P.W. (2011) “Vitamin D: marker or mechanism of action?” *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Apr;20(4):585-90 Figure 1: „Contributors to circulating concentrations of 25(OH)D”

Grafik 3 : Lim S.T., Jeon Y.W. & Suh Y.J. (2015) “Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis.” *Asian Pac J Cancer Prev.* 16(6):2507-13; S. 2511

Grfaik 4: Lim S.T., Jeon Y.W. & Suh Y.J. (2015) “Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis.” *Asian Pac J Cancer Prev.* 16(6):2507-13; S 2509

Grafik 5: <http://www.inform24.de/transistor.html> (letzter Zugriff 6.6.2015, 14:37 Uhr)

Abb. 6: <http://de.wikipedia.org/wiki/Omega-n-Fettsäuren> (letzter Zugriff 6.6.2015, 15.19 Uhr)

Grafik 7 : Folien Kurs Dr. V. Schmiedel, Akkreditierungsseminar SanOmega, CH-Nottwil 20.12.2014

Grafik 8: Folien Kurs Dr. V. Schmiedel, Akkreditierungsseminar SanOmega, CH-Nottwil 20.12.2014

Grafik 9: <http://www.laborundmore.com/archive/311157/Lipid-Rafts.html> (letzter Zugriff 20.6.2015, 17.06)

Grafik 10: Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W. (2014) “Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model.” *Lipids Health Dis.* Jun 11;13:96 Figure 5: „The average tumour volume per dietary intervention over the duration of the study in mice fed a 0% n-3 PUFA diet (n = 16), 3% n-3 PUFA diet (n = 10), and 9% n-3 PUFA diet (n = 11). Groups with a different letter indicate significantly different tumour volumes as determined by a repeated measures analysis (p < 0.05).”

12. Danksagung

Diese Arbeit widme ich meinem Partner **Franz Richenberger**, der mich verständnisvoll und geduldig immer wieder liebevoll unterstützt und getragen hat. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen.

Mein grosser Dank gilt verschiedenen Menschen, die mich in meiner Arbeit unterstützten und mich immer wieder inspirierten:

Herrn **Prof. H. Walach**, als Leiter eines unvergleichlichen Studienganges, der diesen mit Inhalt und Bedeutung füllt. Der Entscheid für das Studium war eine der besten meines Lebens und hat mich beruflich wie privat erheblich bereichert

Herrn **Prof. Stefan Schmidt** als Juniorprofessor des Studienganges danke ich für die vielen informativen Gespräche, den immer wieder erkenntnisreichen Austausch und die einmalige Unterstützung; für seine Geduld und sein Einfühlungsvermögen, die mich über manche Hürde getragen haben

Herrn **Dr. Volker Schmiedel**, den ich als Freund und Kollegen nicht mehr missen möchte und der mich mit den „Fischen“ in Berührung brachte und damit das Thema auslöste

Frau **Dr. Michaela Ludwig**, die als Präsidentin der IGHH für eine grossartige Gemeinschaft gleichgesinnter Menschen sorgt und den Geist dieser Gemeinschaft unermüdlich und mit bewundernswertem Engagement weiter trägt.

13. Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere diese Masterarbeit selbstständig verfasst und keine anderen, als die erwähnten Hilfsmittel benutzt zu haben. Wenn ich den Wortlaut anderer Werke benutzt oder deren Sinn entlehnt habe, so ist das durch die Angabe der Quelle oder benutzten Sekundärliteratur kenntlich gemacht.

Horgen, 19.08.2015

Dr. med. Teelke Beck