

10 Fettzufuhr und Prävention des Schlaganfalls

S. Ellinger und P. Stehle

10.1 Einleitung

In Deutschland starben im Jahr 2010 18 962 Männer und 30 213 Frauen an einem Schlaganfall (ICD-10: I60, I61, I63, I64¹); mit ca. 6 % aller Todesfälle ist diese Krankheit damit die dritthäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Krankheiten (ohne Schlaganfall) und bösartigen Neubildungen (Statistisches Bundesamt 2011).

Auch weltweit zählt der Schlaganfall zu den 10 häufigsten Todesursachen. Die jährliche Mortalitätsrate, adjustiert nach Alter und Geschlecht, ist in Ländern mit hohem Einkommen am niedrigsten (Europa ohne Länder des früheren Ostblocks, USA: 24,5 bis 50 Fälle/100 000 Einwohner) und in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen am höchsten (Osteuropa, Asien, Zentralafrika: 151 bis 251 Fälle/100 000 Einwohner) (Johnston et al. 2009). Mit der steigenden Lebenserwartung wird in Ländern mit geringen und mittleren Einkommen die Schlaganfallmortalität weiter zunehmen, sodass weltweit eine Schlaganfall-Mortalitätsrate von 89/100 000 im Jahr 2005 auf 98/100 000 im Jahr 2030 prognostiziert wird (Strong et al. 2007).

Die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen in Deutschland liegt laut „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) in der Altersgruppe der 40- bis 79-Jährigen derzeit bei 2,9 %. Im Vergleich mit Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 ist die altersadjustierte Lebenszeitprävalenz (2,4 %) bei beiden Geschlechtern im Durchschnitt um 0,3 % gestiegen. Nicht erfasst wurden bei DEGS1 die über 75-Jährigen, Personen in Pflegeeinrichtungen sowie letale Schlaganfälle, sodass die Prävalenz des Schlaganfalls in der Gesamtbevölkerung geringfügig unterschätzt wird (Busch et al. 2013).

Die Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland wird derzeit, basierend auf unterschiedlichen Primärdatenquellen (u. a. Erlanger Schlaganfallregister, Bundes-Gesundheitssurvey), auf 200 000 bis 250 000 pro Jahr geschätzt (Günster 2011). In osteuropäischen Ländern ist die Schlaganfallinzidenz doppelt so hoch wie in südeuropäischen Ländern (European Registers of Stroke Investigators 2009). Da die Schlaganfallrate mit dem Lebensalter ansteigt, wird nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Zahl der Schlaganfälle in der Europäischen Union, bedingt durch den demografischen Wandel, von ca. 1,1 Mio pro Jahr im Jahr 2000 auf mehr als 1,5 Mio pro Jahr im Jahr 2025 ansteigen (Truelsen et al. 2006).

Der ischämische Schlaganfall (Hirninfrakt) wird durch einen Verschluss von Hirnarterien ausgelöst, entweder durch autochthone Thrombosen oder kardiale Embolien. Der hämorrhagische Schlaganfall (Hirnblutung, zerebrale Blutung) entsteht durch Ruptur eines arteriosklerotisch veränderten Hirngefäßes. Seltene Ursachen sind subarachnoidale Blutungen, die durch

¹ I60: Subarachnoidalblutung, I61: Intrazerebrale Blutung, I63: Hirninfrakt, I64: Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet

Ruptur eines Aneurysmas oder durch Malformationen von Gefäßen im Subarachnoidalraum entstehen (Diener & Dichgans 2000).

In Europa sind 81,7 % aller Schlaganfälle auf einen Hirninfarkt, 12,4 % auf eine Hirnblutung, 2,9 % auf subarachnoidale Blutungen und 3,0 % auf andere Formen zurückzuführen (European Registers of Stroke Investigators 2009). Vergleichbar ist die Häufigkeit der verschiedenen Schlaganfalltypen in den USA (86 % ischämische Schlaganfälle, 11 % Hirnblutungen, 3 % subarachnoidale Blutungen) (Rosamond et al. 2008). In Japan ist der Anteil der ischämischen Schlaganfälle mit 56 % aller Schlaganfälle weitaus geringer, während Hirnblutungen (27 %) und subarachnoidale Blutungen (17 %) einen höheren Anteil haben als in Europa und den USA (Suzuki et al. 2011).

10.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall

Das altersadjustierte Schlaganfallrisiko ist bei Männern höher als bei Frauen; bei beiden Geschlechtern steigt das Risiko mit zunehmendem Alter an. Rasse bzw. ethnische Zugehörigkeit können ebenfalls das altersadjustierte Schlaganfallrisiko beeinflussen: bei Schwarzen, Hispanics und Indios ist das Risiko höher als bei Weißen. Weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind genetische Faktoren (Goldstein et al. 2011).

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren für den Schlaganfall zählen Rauchen, Bewegungsmangel, Übergewicht, metabolische Krankheiten (Diabetes mellitus, Hypercholesterolämie), Hypertonie sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva und die postmenopausale Hormonersatztherapie (Graham et al. 2007, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008). Nach Einschätzung verschiedener europäischer Fachgesellschaften stellen übermäßiger Alkoholkonsum und atherosklerotische Veränderungen von extrakranialen Gefäßen weitere Risikofaktoren für den Schlaganfall dar (Graham et al. 2007). Auch der Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen scheint das Schlaganfallrisiko zu beeinflussen: Während ein hoher Gemüse-, Obst- und Fischkonsum das Schlaganfallrisiko senkt, ist der Konsum von rotem Fleisch, Innereien und Eiern sowie von Schmalz mit einem erhöhten Risiko assoziiert (O'Donnell et al. 2010, Boeing et al. 2012).

Eine erhöhte Serumcholesterolkonzentration war in den meisten Studien mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert, insbesondere mit dem Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Niedrige Serumcholesterolkonzentrationen – je nach Studie Werte < 178 mg/dl bzw. < 160 mg/dl Gesamtcholesterol bzw. < 140 mg/dl LDL-Cholesterol – könnten jedoch das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall erhöhen (Goldstein et al. 2011). Eine Studie in Japan zeigte, dass eine Cholesterolkonzentration < 160 mg/dl nur bei gleichzeitig erhöhtem Blutdruck das Risiko für den hämorrhagischen Schlaganfall steigerte (Suzuki et al. 2011).

10.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Schlaganfallrisiko

10.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für einen Schlaganfall

Ungesättigte Fettsäuren erhöhen, gesättigte Fettsäuren reduzieren die Fluidität von Zellmembranen; parallel dazu erhöht bzw. erniedrigt sich die LDL-Rezeptor vermittelte Endozytose (Kuo et al. 1990). Dieser Zusammenhang zwischen Fluidität und Rezeptoraktivität kann die Abnahme der LDL-Cholesterolkonzentration im Serum nach Austausch von gesättigten durch einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung erklären (Sacks & Katan 2002). Eine Senkung der LDL-Cholesterolkonzentration reduziert generell das atherogene Risiko und damit auch das Risiko für den ischämischen Schlaganfall. Besonders durch den Einbau der langkettigen n-3 Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) aus marinen Quellen steigt die Fluidität der Zellmembran (Stillwell & Wassall 2003, Valentine & Valentine 2004).

EPA und DHA haben weitere funktionelle Eigenschaften: Sie erhöhen die Synthese des blutdrucksenkenden Metaboliten Stickstoffmonoxid und hemmen kompetitiv die Synthese von vasokonstriktiven, prothrombotisch und proinflammatorisch wirksamen Eicosanoiden aus der n-6 C20-Fettsäure Arachidonsäure (Calder 2002). Ferner hemmen EPA und DHA das Angiotensin-Converting-Enzym, die Natrium-Kalium-ATPase und den Natrium-Calcium-Austausch, wodurch ebenfalls blutdrucksenkende Effekte begünstigt werden (Poudyal et al. 2011). Damit könnte eine erhöhte Zufuhr von EPA und DHA den Blutdruck senken, Gerinnung und Entzündung hemmen und infolgedessen atherosklerotischen Veränderungen, die v. a. an der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls beteiligt sind, entgegenwirken. EPA und DHA modulieren die Aktivität von spannungsgesteuerten Natrium- und Calciumkanälen im Herzmuskel, die für die Regulation der Herztätigkeit und -autonomie von Bedeutung sind. Dies könnte vor Herzrhythmusstörungen schützen (Mozaffarian & Rimm 2006, Chan & Cho 2009), welche das Risiko für den ischämischen Schlaganfall erhöhen. EPA und DHA sind Vorstufen von Lipoxinen, Resolvinen und Protektinen, die ebenfalls die Inflammation dämpfen, den Gefäßtonus reduzieren und damit den Blutdruck senken (Cabo et al. 2012).

Durch die verminderte Thrombozytenaggregation und die Reduktion von Plasma-Fibrinogen könnten n-3 Fettsäuren den hämorrhagischen Schlaganfall begünstigen. Es ist denkbar, dass eine hohe Zufuhr von n-3 Fettsäuren zwar das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall reduziert, aber das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall erhöht. Daher wird zur Ableitung von Empfehlungen eine differenzierte Betrachtung nach Schlaganfallformen gefordert (Feigin et al. 2002, He et al. 2002, He et al. 2003, Skerrett & Hennekens 2003, He et al. 2004).

Der vor allem in pflanzlichen Produkten vorkommenden α -Linolensäure (ALA) wird eine kardiovaskuläre Schutzfunktion beigemessen: Änderungen der Membranstruktur hemmen den intrazellulären Calciumeinstrom, wodurch Arrhythmien vorgebeugt wird. Durch

endogene Synthese von EPA aus ALA kann eine gesteigerte Zufuhr von ALA die Eicosanoidsynthese in günstiger Weise modulieren (Lanzmann-Petithory 2001).

trans-Fettsäuren begünstigen einen Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration und des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterol im Serum. Durch die dichte Packung der trans-Fettsäuren in der Zellmembran, bedingt durch ihre geradlinige Struktur und die hohe Affinität der trans-Fettsäuren zu Cholesterol und der damit verbundenen Cholesterolanreicherung in der Zellmembran, wird die Membranfluidität reduziert. Dadurch wird die Aktivität membranständiger Rezeptoren vermindert, die in die Regulation der Cholesterolhomöostase involviert sind. Darüber hinaus begünstigen trans-Fettsäuren proinflammatorische Effekte und Störungen der Endothelfunktion. Somit wird den trans-Fettsäuren eine proatherogene Wirkung beigemessen (Ganguly & Pierce 2012).

10.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention des Schlaganfalls

10.3.2.1 Gesamtfett

Im Rahmen des *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial*, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie (RCT) zur Primärprävention des Schlaganfalls bei postmenopausalen Frauen (n = 48 835), führte eine Reduktion der Fettzufuhr von 37,8 En% auf 28,8 En%, die mit einer Steigerung des Konsums von Obst und Gemüse (+ 1,1 Portionen pro Tag) sowie von Getreide (+ 0,5 Portionen pro Tag) und einer Steigerung der Ballaststoffzufuhr (+ 2,4 g pro Tag) verbunden war, nach einem durchschnittlichen Follow-up von 8,1 Jahren nicht zu Unterschieden in der Schlaganfallinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch das Risiko für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall wurde nicht beeinflusst (Howard et al. 2006, EK Ib).

Die Meta-Analyse von Hooper et al. (2012, EK Ia) schließt 4 RCTs ein, die die Wirkung einer reduzierten Fettzufuhr (< 30 En%), verbunden mit einer reduzierten Zufuhr von SFA, bei 49 246 Teilnehmenden aus den USA und Neuseeland auf das Schlaganfallrisiko in der Primärprävention im Vergleich zu Teilnehmenden mit üblicher Ernährung untersuchten. Hierbei handelte es sich um gesunde Personen sowie um Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Es zeigte sich, dass das Schlaganfallrisiko zwischen Interventions- und Kontrollgruppen nicht verschieden war.

Die Beziehung zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem Schlaganfallrisiko wurde zudem in 14 Kohortenstudien untersucht, an denen 832 bis 85 764 Personen teilnahmen. Das Follow-up lag bei 5,5 bis 20 Jahren.

Zwei Studien beobachteten eine inverse Assoziation zwischen der Fettzufuhr und dem Schlaganfallrisiko: Bei McGee et al. (1985, EK IIb) nahm mit steigendem Fettanteil (25 En% bis 45 En%) die altersadjustierte Schlaganfallmortalität bei Männern japanischer Herkunft, die in Hawaii leben, ab. In der *Framingham Heart Study* sank mit steigendem Fettanteil (26 En% bis 51 En%) die altersadjustierte kumulative Inzidenzrate für den Schlaganfall (Gillman et al. 1997, EK IIb).

Bei den übrigen Kohortenstudien, die Männer japanischer Herkunft in Hawaii (Kagan et al. 1985, Reed 1990, EK IIb) sowie Kohorten in Japan (Seino et al. 1997, Sauvaget et al. 2004, EK IIb), den USA (Iso et al. 2001, He et al. 2003, Boden-Albala et al. 2009, EK IIb), Schweden (Lapidus et al. 1986, Leosdottir et al. 2007, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und im Vereinigten Königreich (Atkinson et al. 2011, EK IIb) untersuchten, wurden keine Zusammenhänge zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko für einen Schlaganfall insgesamt (Kagan et al. 1985, Lapidus et al. 1986, Iso et al. 2001, Atkinson et al. 2011, Larsson et al. 2012a, EK IIb) sowie dem Risiko für den ischämischen (Kagan et al. 1985, Reed 1990, Seino et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und hämorrhagischen (Kagan et al. 1985, Reed 1990, Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb) Schlaganfall festgestellt.

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von Gesamtfett das Risiko für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall nicht beeinflusst.*

10.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Hooper et al. (2012, EK Ia) untersuchten in einer Meta-Analyse von 4 Interventionsstudien mit insgesamt 10 315 Teilnehmenden die Wirkung einer fettmodifizierten Ernährung, bei der SFA (tierische Fette) durch MUFA und PUFA (pflanzliche Fette) sowie durch kohlenhydrathaltige Lebensmittel ausgetauscht wurden im Vergleich zu einer Kost mit einem höheren Anteil von SFA sowie einem geringeren Anteil von MUFA und PUFA. Die Ergebnisse zeigten, dass die Intervention keinen Effekt auf das Schlaganfallrisiko hatte.

Eine im Jahr 2010 publizierte Meta-Analyse von Kohortenstudien (Siri-Tarino et al. 2010, EK IIa) schloss in die Auswertung die Ergebnisse von 8 Kohortenstudien aus unterschiedlichen Regionen (USA, Japan, Israel, Schweden) ein. Aufgrund der Heterogenität zwischen den einzelnen Studien basierte die Meta-Analyse auf dem *Random-Effect-Model*, dem die Annahme zugrunde liegt, dass Unterschiede zwischen den Studien zufällig sind. Eine Beziehung zwischen der Zufuhr von SFA und dem Schlaganfallrisiko wurde nicht nachgewiesen. Auch nach Ausschluss von Studien mit der Zielgröße „hämorrhagischer Schlaganfall“ und nach Ausschluss von 2 Studien aus Japan, bei denen die Zufuhr von SFA im Vergleich zu den übrigen Studien extrem gering war, wurde kein Zusammenhang festgestellt.

Kohortenstudien, die in der o. g. Meta-Analyse nicht berücksichtigt wurden, zeigten in der Mehrzahl keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von SFA und dem Risiko für einen Schlaganfall insgesamt (Atkinson et al. 2011, Larsson et al. 2012a, EK IIb) sowie dem ischämischen (Seino et al. 1997, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und dem hämorrhagischen Schlaganfall (Takeya et al. 1984, Larsson et al. 2012a, EK IIb). Lediglich 2 Studien wiesen eine inverse Beziehung zwischen der Zufuhr von SFA und dem Schlaganfallrisiko nach: die Studie von Takeya et al. (1984, EK IIb) für die in Japan lebende Kohorte in Hinblick auf den ischämischen Schlaganfall und die Studie von Yamagishi et al.

(2010, EK IIb) für die Gesamtheit aller Schlaganfälle sowie für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall.

*Die zugrunde liegenden Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von SFA das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

10.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Zur Beziehung zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Schlaganfallrisiko liegt 1 Meta-Analyse von *Schwingshackl & Hoffmann* (2014, EK IIa) vor, die 9 Kohortenstudien umfasst (Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, Iso et al. 2003, He et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Larsson et al. 2012a, Misirli et al. 2012, Yaemsiri et al. 2012, EK IIb) und insgesamt 312 228 Teilnehmende einschließt. Die Meta-Analyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Schlaganfallrisiko.

Zwei weitere Kohortenstudien von *Seino et al.* (1997, EK IIb) und *Boden-Albala et al.* (2009, EK IIb) zeigten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für den ischämischen Schlaganfall.

Atkinson et al. (2011, EK IIb) untersuchten die Beziehung zwischen der Zufuhr von MUFA und PUFA und dem Schlaganfallrisiko bei Männern (n = 2 170) unter Verwendung eines semiquantitativen Verzehrhäufigkeitsfragebogens; die Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko feststellen.

*Bisher identifizierte Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von MUFA das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten nicht beeinflusst.*

10.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

Neun Kohortenstudien untersuchten, ob die Zufuhr von PUFA mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert ist (Gillman et al. 1997, Seino et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb). Die meisten dieser Studien wurden in den USA (n = 4) und Japan (n = 3), 2 Studien in Schweden durchgeführt.

Die Zufuhr von PUFA (Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, Larsson et al. 2012a, EK IIb) war nicht mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert. Auch bei einer Differenzierung nach Schlaganfalltypen wurden keine Beziehungen zwischen der Zufuhr von PUFA und dem Risiko für einen ischämischen (Gillman et al. 1997, Seino et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Sauvaget et al. 2004, Leosdottir et al. 2007, Boden-Albala et al. 2009, Larsson et al. 2012a, EK IIb) oder hämorrhagischen (Gillman et al. 1997, Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb) Schlaganfall nachgewiesen.

Eine weitere Kohortenstudie, die den Einfluss der Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren auf das Schlaganfallrisiko untersuchte, fand keine Beziehung zum Schlaganfallrisiko (Atkinson et al. 2011, EK IIb).

*Die bisher verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von PUFA insgesamt das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

b) n-6 Fettsäuren

Die Zufuhr von n-6 Fettsäuren war nicht mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert (Larsson et al. 2012a, EK IIb). Auch bei Differenzierung nach Schlaganfalltypen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für den ischämischen (Seino et al. 1997, Larsson et al. 2012a, EK IIb) und den hämorrhagischen Schlaganfall (Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb).

*Die verfügbaren Daten deuten mit **möglicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

c) n-3 Fettsäuren

α-Linolensäure

Eine Meta-Analyse von RCTs (Hooper et al. 2006, EK Ia) konnte keine Wirkung von ALA auf das Schlaganfallrisiko aufzeigen. Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse von 3 RCTs, die mit insgesamt 13 872 Teilnehmenden durchgeführt wurden. Zu den Teilnehmenden gehörten neben Gesunden auch Personen mit einem teilweise erhöhten kardiovaskulären Risiko bzw. einer koronaren Herzerkrankung.

Eine im Jahr 2012 publizierte Meta-Analyse von Kohortenstudien zeigte weder einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Schlaganfallrisiko (3 Kohortenstudien) noch eine Beziehung zwischen Biomarkern der ALA-Zufuhr und dem Schlaganfallrisiko (2 Studien). Aufgrund der geringen Anzahl an Studien konnten die Gründe für die Heterogenität zwischen den Studien nicht erklärt werden (Pan et al. 2012, EK IIa).

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Risiko für einen Schlaganfall.*

Langkettige n-3 Fettsäuren

Bei einer Meta-Analyse von 6 RCTs, die die Wirksamkeit einer Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren (≥ 6 Monate) bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf das Schlaganfallrisiko untersuchte ($n = 17\,383$), war das Schlaganfallrisiko zwischen Verum- und Kontrollgruppe nicht verschieden (Hooper et al. 2006, EK Ia). Eine weitere Meta-Analyse (Chowdhury et al. 2012, EK Ia) berücksichtigte 2 RCTs mit insgesamt 31 181 Teilnehmenden. Die Supplementation (1,0 g/Tag bzw. 1,8 g/Tag) von langkettigen n-3 Fettsäuren – in einer Studie in Kombination mit Statinen, die auch der Kontrollgruppe verabreicht wurden – zeigte bei einem Follow-up von 4,6 bzw. 6,2 Jahren ebenfalls keine Effekte. Die Meta-Analyse von Kotwal et al. (2012, EK Ia; 46 750 Teilnehmende; Supplementation von 0,8 g bis 2 g langkettigen n-3 Fettsäuren/Tag über 1,5 bis 6,2 Jahre) basiert auf Daten von 7 RCTs, von denen 5 ausschließlich die Sekundärprävention untersuchten und 2 sowohl die Primär- als auch Sekundärprävention. Das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse war zwischen Verum- und Kontrollgruppe nicht

verschieden, auch nicht bei differenzierter Betrachtung von ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall.

Die Beziehung zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko wurde in 3 Meta-Analysen von Kohortenstudien untersucht (Hooper et al. 2006, Chowdhury et al. 2012, Larsson et al. 2012b, EK IIa). Hooper et al. (2006, EK IIa) berücksichtigten Daten von 4 Kohortenstudien, die in den USA und in China durchgeführt wurden. Eine hohe Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren war nicht mit einer Senkung des Schlaganfallrisikos verbunden. Die Meta-Analyse von Larsson et al. (2012b, EK IIa) basiert auf den Ergebnissen von 8 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 242 076 Teilnehmenden (20 bis 84 Jahre). In der Kategorie mit der höchsten Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren waren das Schlaganfallrisiko insgesamt sowie das Risiko für den ischämischen und den hämorrhagischen Schlaganfall nicht von der Kategorie mit der niedrigsten Zufuhr verschieden. Bei einer differenzierten Betrachtung nach Geschlecht zeigte sich für Frauen in der höchsten Kategorie der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren ein signifikant niedrigeres Schlaganfallrisiko insgesamt sowie für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall im Vergleich zu Frauen der untersten Kategorie. Die Meta-Analyse von Chowdhury et al. (2012, EK IIa) schließt 14 prospektive Studien ein (11 Kohortenstudien, 3 eingebettete Fall-Kontroll-Studien), welche die Beziehung zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko, entweder direkt über Verzehrerhebungen (n = 10) oder indirekt (n = 4) über die Serumkonzentration, untersuchten. Ein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren mit der Nahrung bzw. der Serumkonzentration dieser Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko wurde nicht nachgewiesen, auch nicht bei differenzierter Betrachtung von ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall. Eine Subgruppenanalyse zeigte ein signifikant geringeres Schlaganfallrisiko in Studien, die nur Frauen untersuchten (n = 5), nicht jedoch in Studien, die nur Männer einschlossen (n = 8). Unterschiede in Abhängigkeit vom Studiendesign (prospektive Kohortenstudien vs. eingebettete Fall-Kontroll-Studien), Studienort (Europa vs. Nordamerika vs. Asien-Pazifik) und Follow-up (≥ 10 vs. < 10 Jahre) wurden nicht festgestellt.

Die *Swedish Mammography Cohort Study* (34 670 Teilnehmende, mittleres Follow-up von 10,4 Jahren), die in der Meta-Analyse von Chowdhury et al. (2012) nicht berücksichtigt wurde, zeigte eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos mit steigender Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren. Bei Differenzierung nach Schlaganfallarten wurde für den zerebralen Infarkt ebenfalls eine Risikominderung beobachtet, jedoch nicht für den hämorrhagischen Schlaganfall (Larsson et al. 2012a, EK IIb).

*Die verfügbaren Daten zeigen mit **wahrscheinlicher** Evidenz, dass kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko besteht.*

10.3.2.5 trans-Fettsäuren

Die Beziehung zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko wurde in 2 Kohortenstudien, der *Nurses' Health Study* (Iso et al. 2001, EK IIb) und der *Health Professionals Follow-up Study* (He et al. 2003, EK IIb), untersucht. Beide wurden in den USA

in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführt und zeichnen sich durch relativ große Kohorten mit 85 764 bzw. 43 732 Personen aus. Das Follow-up betrug jeweils 14 Jahre. Die mediane Zufuhr von trans-Fettsäuren lag in der untersten Quintile bei 2 g/Tag und in der obersten Quintile bei 4 g/Tag bzw. 6 g/Tag. Zusammenhänge zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Risiko für den Schlaganfall insgesamt sowie für verschiedene Schlaganfallformen wurden nicht beobachtet.

*Es gibt eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Risiko für einen Schlaganfall.*

10.3.2.6 Sonstiges

Beziehungen zwischen der Cholesterolzufuhr und dem Schlaganfallrisiko wurden in 8 Kohortenstudien untersucht, die in den USA (n = 4), Japan (n = 3) und in Schweden (n = 1) durchgeführt wurden. Die Teilnehmerzahl lag zwischen 2 283 und 85 764 Personen, das Follow-up betrug 5,5 bis 17 Jahre. Der Lebensmittelverzehr wurde mit unterschiedlichen Methoden erfasst (5 x Verzehrshäufigkeitsfragebogen, 2 x 24-Stunden-Recall, 1 x Verzehrprotokoll).

In der Kohortenstudie von *Larsson et al. (2012a, EK IIb)* (Schweden) nahm die Schlaganfallinzidenz mit steigender Cholesterolzufuhr zu, während die übrigen Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen der Cholesterolzufuhr und dem Schlaganfallrisiko insgesamt beobachteten (*McGee et al. 1985, Iso et al. 2001, EK IIb*). Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall stieg nur in der Untersuchung von *Larsson et al. (2012a, EK IIb)* mit der Cholesterolzufuhr an, dies zeigte sich nicht bei *Seino et al. 1997* (Japan), *Iso et al. 2001* (USA), *He et al. 2003* (USA) und *Boden-Albala et al. 2009* (UK) (alle EK IIb), während *Sauvaget et al. (2004, EK IIb)* (Japan) mit steigender Cholesterolzufuhr ein vermindertes Risiko beobachteten. Für den hämorrhagischen (*Iso et al. 2001, He et al. 2003, Iso et al. 2003, Larsson et al. 2012a, EK IIb*) und subarachnoidalen (*Iso et al. 2001, EK IIb*) Schlaganfall wurden keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen nachgewiesen.

Sauvaget et al. (2004, EK IIb) erfassten den Lebensmittelverzehr mit einem 1-Tages-Verzehrprotokoll, während bei den übrigen Studien v. a. Verzehrshäufigkeitsfragebögen eingesetzt wurden. Daher ist es fraglich, ob die Daten bezüglich der Cholesterolzufuhr bei *Sauvaget et al. (2004, EK IIb)* für die übliche Cholesterolzufuhr repräsentativ sind. Bei einer hohen Cholesterolzufuhr sind in pathophysiologischer Hinsicht keine oder allenfalls ungünstige Effekte zu beobachten wie z. B. die Untersuchung von *Larsson et al. (2012a, EK IIb)* gezeigt hat. Da die Mehrzahl aller Kohortenstudien keine Zusammenhänge zwischen der Cholesterolzufuhr und dem Schlaganfallrisiko feststellte, kann man daraus schließen, dass die Cholesterolzufuhr keine Bedeutung für das Schlaganfallrisiko hat.

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Cholesterolzufuhr das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst.*

10.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention des Schlaganfalls

Die Meta-Analyse von RCTs von *Chowdhury et al. (2012)* zur Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren für die Sekundärprävention des Schlaganfalls zeigte keine Risikoreduktion. Berücksichtigt wurden hierbei die Daten von 10 RCTs mit insgesamt 30 859 Teilnehmenden, die bereits eine kardiovaskuläre Krankheit oder ein kardiovaskuläres Ereignis (Angina pectoris, Myokardinfarkt) erlitten hatten. Supplementiert wurden langkettige n-3 Fettsäuren in Dosen von 0,6 g/Tag bis 6 g/Tag. Das mittlere Follow-up lag zwischen 1 bis 4,7 Jahren. Auch die Meta-Analyse von *Rizos et al. (2012)*, die ausschließlich placebokontrollierte Studien mit mindestens 12-monatiger Intervention einschloss (6 RCTs), zeigte keine Änderungen des Schlaganfallrisikos in der Sekundärprävention durch Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren (0,27 g/Tag bis 6 g/Tag, Follow-up 1 bis 4,7 Jahre). Eine weitere Meta-Analyse von RCTs mit einer ähnlichen Datenbasis (5 RCTs mit doppelblindem, placebokontrolliertem Design) konnte bei Probanden mit einer kardiovaskulären Krankheit ebenfalls keine Änderungen des Schlaganfallrisikos durch Supplementation mit langkettigen n-3 Fettsäuren nachweisen (0,6 g/Tag bis 6 g/Tag, Follow-up 1 bis 4,7 Jahre) (*Kwak et al. 2012*). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren in Dosen von bis zu 6 g/Tag keine wirksame Maßnahme zur Sekundärprävention des Schlaganfalls darstellt.

10.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention des Schlaganfalls von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Eine Supplementation von langkettigen n-3 Fettsäuren stellt keine wirksame Maßnahme zur Senkung des Schlaganfallrisikos dar, weder in der Primärprävention (s. 10.3.2.4) noch in der Sekundärprävention (s. 10.3.3.) Meta-Analysen von Kohortenstudien zeigten jedoch eine Senkung des Schlaganfallrisikos durch regelmäßigen Fischkonsum (*He et al. 2004, Larsson & Orsini 2011, Chowdhury et al. 2012, Xun et al. 2012*). Bei einer differenzierten Auswertung nach Fischart zeigten sich protektive Effekte nur für Fettfisch, aber nicht für mageren Fisch (*Chowdhury et al. 2012*). Damit ist der Konsum von Fisch, v. a. von Fettfisch, eine sinnvolle Maßnahme zur Primärprävention des Schlaganfalls. Da die mediterrane Kost zur Sekundärprävention des Schlaganfalls empfohlen wird (*Spence 2010*) und sich diese durch reichlichen Fischkonsum auszeichnet (*Giugliano & Esposito 2005*), sollte der regelmäßige Konsum von Fisch auch im Rahmen der Sekundärprävention des Schlaganfalls praktiziert werden.

10.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention des Schlaganfalls

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von Gesamtfett das Risiko für den ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall nicht beeinflusst (s. 10.3.2.1).*

*Die zugrunde liegenden Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von SFA das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.2).*

*Bisher identifizierte Studien liefern eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Zufuhr von MUFA das Risiko für verschiedene Schlaganfallarten nicht beeinflusst (s. 10.3.2.3).*

*Die bisher verfügbaren Daten deuten mit **wahrscheinlicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von PUFA insgesamt das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.4.a).*

*Die verfügbaren Daten deuten mit **möglicher** Evidenz darauf hin, dass die Zufuhr von n-6 Fettsäuren das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.4.b).*

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen der Zufuhr von ALA und dem Risiko für einen Schlaganfall (s. 10.3.2.4.c).*

*Die verfügbaren Daten zeigen mit **wahrscheinlicher** Evidenz, dass kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Schlaganfallrisiko besteht (s. 10.3.2.4.c).*

*Es gibt eine **unzureichende** Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von trans-Fettsäuren und dem Risiko für einen Schlaganfall (s. 10.3.2.5).*

*Es gibt eine **wahrscheinliche** Evidenz dafür, dass die Cholesterolzufuhr das Schlaganfallrisiko nicht beeinflusst (s. 10.3.2.6).*

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass zwischen der Zufuhr von Gesamtfett, SFA, MUFA, PUFA, ALA, langkettigen n-3 Fettsäuren, Cholesterol und dem Schlaganfallrisiko mit wahrscheinlicher Evidenz kein Zusammenhang besteht.

Für n-6 Fettsäuren ist die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang aufgrund der schwächeren Datenlage nur mit möglich zu bewerten.

Bei den trans-Fettsäuren ist die Evidenz für einen Zusammenhang unzureichend.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zufuhr von Fett bzw. Fettsäuren für die Primärprävention des Schlaganfalls keine erwiesene Bedeutung hat.

10.6 Forschungsbedarf

Die Meta-Analyse von Larsson et al. (2012b) zeigte nur für die Zufuhr von 200 mg bis 400 mg langkettigen n-3 Fettsäuren pro Tag eine Reduktion des Schlaganfallrisikos, aber nicht für die Zufuhr höherer Dosen, die in RCTs supplementiert wurden. Somit stellt sich die Frage, ob günstige Effekte bei Supplementation mittlerer Dosen an langkettigen n-3 Fettsäuren denkbar sind. Forschungsbedarf besteht daher bezüglich der Dosis-Wirkungs-Beziehung, die mit neueren Methoden (z. B. Regression unter Einsatz von Bayes-Methoden anstelle von willkürlich gewählten Cut-offs bei Meta-Analysen) untersucht werden sollte.

Interessanterweise zeigte sich in 2 Subanalysen in Meta-Analysen von Kohortenstudien eine Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Frauen (Chowdhury et al. 2012, Larsson et al. 2012b). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass langkettige n-3 Fettsäuren zumindest bei Frauen präventiv wirksam sein könnten. Diesen Hinweisen sollte in zukünftigen Studien nachgegangen werden.

Da der Konsum von Fisch, insbesondere von Fettfisch, im Unterschied zur Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren als Supplement, das Schlaganfallrisiko reduzierte (Chowdhury et al. 2012), scheint die Wirkung auf der komplexen Nährstoffzusammensetzung von Fisch mit z. B. Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Vitamin D, Taurin und Selen, deren vasoprotektiven Wirkungen und/oder deren eventuellen Interaktionen mit langkettigen n-3 Fettsäuren, zu basieren (Chowdhury et al. 2012). Diese Vermutung wurde bereits von He (2009) postuliert. Auch könnte der Schutz mit einer verminderten Zufuhr von Lebensmitteln, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (z. B. rotes Fleisch), erklärt werden, oder auch Ausdruck eines gesundheitsfördernden Lebensstils von Fischkonsumenten bzw. eines höheren sozioökonomischen Status sein. Diese Confounder wurden bisher nicht bei allen Untersuchungen zur Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren hinreichend berücksichtigt (Chowdhury et al. 2012) und könnten Gegenstand weiterer Forschung sein.

Ein weiteres Problem betrifft die Datenbasis von Nährstoffdatenbanken. Die Datenbank des *US Department of Agriculture* (USDA) enthält nur für zwei Drittel aller Lebensmittel Angaben zum Gehalt an langkettigen n-3 Fettsäuren (USDA 2011), wodurch die tatsächliche Zufuhr dieser Fettsäuren vermutlich unterschätzt wird (Chowdhury et al. 2012). Eine Vervollständigung der Datenbasis ist daher wünschenswert, um die Wirksamkeit der nutritiven Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren korrekt bewerten zu können. Ein besonderes Problem stellt hier die Fischzucht dar: Es ist bisher kaum möglich, Informationen hinsichtlich der eventuell abweichenden Zusammensetzung der Produkte gegenüber Wildfängen zu erhalten.

Alle RCTs, die die Wirkung von langkettigen n-3 Fettsäuren auf das Schlaganfallrisiko untersuchten, hatten nicht Schlaganfall als primären Endpunkt, sodass diese Studien in Hinblick auf das Schlaganfallrisiko eine nicht ausreichende Aussagekraft haben dürften (Chowdhury et al. 2012). Daher sollte die Fallzahlberechnung in zukünftigen Studien den Schlaganfall als primäre Zielgröße berücksichtigen.

Da Fisch praktisch die einzige Quelle für die Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren ist, wird deren Zufuhr bei seltenem (nicht täglichen) Verzehr von Fisch bei Verwendung von 24-Stunden-Recalls und 1-Tages-Verzehrprotokollen nicht korrekt erfasst. Daher sollte in zukünftigen Studien der Verzehr mit Methoden erfasst werden, die den Verzehr über einen längeren Zeitraum berücksichtigen (z. B. Verzehrshäufigkeitsfragebögen).

Darüber hinaus wäre es wünschenswert, das Schlaganfallrisiko zukünftig anhand der Inzidenz und nicht anhand der Mortalität zu erfassen, weil die höhere Anzahl an Ereignissen eine genauere Abschätzung des relativen Risikos ermöglicht.

Bei künftigen Meta-Analysen wäre eine Differenzierung zwischen Primär- und Sekundärprävention wünschenswert.

10.7 Literatur

Atkinson C, Whitley E, Ness A et al.: Associations between types of dietary fat and fish intake and risk of stroke in the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Public Health* 125 (2011) 345–348

- Boden-Albala B, Elkind MS, White H et al.: Dietary total fat intake and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology* 32 (2009) 296–301
- Boeing H, Bechthold A, Bub A et al.: Critical review: Vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 51 (2012) 637–663
- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E et al.: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 56 (2013) 656–660
- Cabo J, Alonso R, Mata P: Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Br J Nutr* 107, Suppl 2 (2012) S195–S200
- Calder PC: Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 61 (2002) 345–358
- Chan EJ, Cho L: What can we expect from omega-3 fatty acids? *Cleve Clin J Med* 76 (2009) 245–251
- Chowdhury R, Stevens S, Groman D et al.: Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345 (2012) doi: 10.1136/bmj.e6698
- Diener H-C, Dichgans J: Zerebrale Durchblutungsstörungen. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T et al. (Hrsg.): *Die Innere Medizin*. Schattauer, Stuttgart, 10. Auflage (2000) 1393–1401
- European Registers of Stroke Investigators: Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 40 (2009) 1557–1563
- Feigin VL, Anderson CS, Ni Mhurchu C: Systemic inflammation, endothelial dysfunction, dietary fatty acids and micronutrients as risk factors for stroke: a selective review. *Cerebrovasc Dis* 13 (2002) 219–224
- Ganguly R, Pierce GN: Trans fat involvement in cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res* 56 (2012) 1090–1096
- Gillman MW, Cupples A, Millen BE: Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA* 278 (1997) 2145–2150
- Giugliano D, Esposito K: Mediterranean diet and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci* 1056 (2005) 253–260
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al.: Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42 (2011) 517–584
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: forth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14, Suppl 2 (2007) S1–S113
- Günster C: Schlaganfallversorgung in Deutschland – Inzidenz, Wiederaufnahmen, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten. In: Günster D, Klose J, Schmacke N (Hrsg.): *Versorgungsreport 2011 – Schwerpunkt chronische Erkrankungen*. Schattauer, Stuttgart (2011) 147–152
- He K, Rimm EB, Merchant A et al.: Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 284 (2002) 3130–3336
- He K, Merchant A, Rimm EB et al.: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 327 (2003) 777–782
- He K, Song Y, Daviglius ML et al.: Fish consumption and incidence of stroke. A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 35 (2004) 1538–1542
- He K: Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular disease – eat fish or take fish oil supplements? *Prog Cardiovasc Dis* 52 (2009) 95–114
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al.: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 332 (2006) 752–760

Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2012) doi:10.1002/14651858.CD002137.pub3.

Howard BV, Van Horn L, Hsia J et al.: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 295 (2006) 655–666

Iso H, Stampfer MJ, Manson JE et al.: Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 103 (2001) 856–863

Iso H, Sato S, Kitamura A et al.: Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 157 (2003) 32–39

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD: Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 8 (2009) 345–354

Kagan A, Popper JS, Rhoads GG et al.: Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 16 (1985) 390–396

Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. überarbeitete Auflage (2008)

Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al.: Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (2012) 808–818

Kuo P, Weinfeld M, Loscalzo J: Effect of membrane fatty acyl composition on LDL metabolism in Hep G2 hepatocytes. *Biochemistry* 29 (1990) 6626–6632

Kwak SM, Myung SK, Lee YJ: Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 172 (2012) 686–694

Lanzmann-Petithory D: Alpha-linolenic acid and cardiovascular diseases. *J Nutr Health Aging* 5 (2001) 179–183

Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C et al.: Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr* 44 (1986) 444–448

Larsson SC, Orsini N: Fish consumption and the risk of stroke: A dose-response meta-analysis. *Stroke* 42 (2011) 3621–3623

Larsson SC, Virtamo J, Wolk A: Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. *Atherosclerosis* 221 (2012a) 282–286

Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 27 (2012b) 895–901

Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JA et al.: Cardiovascular event risk in relation to dietary fat intake in middle-aged individuals: data from The Malmö Diet and Cancer Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14 (2007) 701–706

McGee D, Reed D, Stemmerman G et al.: The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years: The Honolulu Heart Program. *Int J Epidemiol* 14 (1985) 97–105

Misirli G, Benetou V, Lagiou P et al.: Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 176 (2012) 1185–1192

Mozaffarian D, Rimm EB: Fish intake, contaminants, and human health. *JAMA* 296 (2006) 1885–1899

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al.: Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376 (2010) 112–123

Pan A, Chen M, Chowdhury R et al.: α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 1262–1273

Poudyal H, Panchal SK, Diwan V et al.: Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 50 (2011) 372–387

- Rosamond W, Flegal K, Furie K et al.: Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117 (2008) e25–e146
- Sacks FM, Katan M: Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 113, Suppl 9B (2002) S13–S24
- Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M et al.: Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke* 35 (2004) 1531–1537
- Schwingshackl L, Hoffmann G: Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 13 (2014) doi: 10.1186/1476-511X-13-154
- Seino F, Date C, Nakayama T et al.: Dietary lipids and incidence of cerebral infarction in a Japanese rural community. *J Nutr Sci Vitaminol* 43 (1997) 83–99
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB et al.: Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 91 (2010) 535–546
- Skerrett PJ, Hennekens CH: Consumption of fish and fish oils and decreased risk of stroke. *Prev Cardiol* 6 (2003) 38–41
- Spence JD: Secondary stroke prevention. *Nat Rev Neurol* 6 (2010) 477–486
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Fachserie 12, Reihe 4: Gesund. Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011, korrigiert 2012. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.pdf?__blob=publicationFile (eingesehen am 23.04.2012)
- Stillwell W, Wassall SR: Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* 126 (2003) 1–27
- Strong K, Mathers C, Bonita R: Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 6 (2007) 182–187
- Suzuki K, Izumi M, Sakamoto T et al.: Blood pressure and total cholesterol level are critical risks especially for hemorrhagic stroke in Aktiva, Japan. *Cerebrovasc Dis* 31 (2011) 100–106
- Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y et al.: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke* 15 (1984) 15–23
- Truelsen T, Peichowski-Józwiak B, Bonita R et al.: Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 13 (2006) 581–598
- USDA (US Department of Agriculture): Composition of foods raw, processed, prepared. USDA nutritional nutrient database for standard reference, release 24. (2011) www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/SR24/sr24_doc.pdf (eingesehen am 12.06.2013)
- Valentine RC, Valentine DL: Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. *Progr Lipid Res* 43 (2004) 383–402
- Xun P, Qin B, Song Y et al.: Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 66 (2012) 1199–1207
- Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H et al.: Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 923 (2010) 759–765