

Aus dem
Institut für Tierernährung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Der diätetische Einfluss von Nachtkerzenöl bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anne Kinast-Dörries
Tierärztin aus Potsdam

Berlin 2018
Journal-Nr.: 4069

Aus dem
Institut für Tierernährung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Der diätetische Einfluss von Nachtkerzenöl
bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anne Kinast-Dörries
Tierärztin aus Potsdam

Berlin 2018

Journal-Nr.: 4069

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Bäumer
Dritte Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. Mahtab Bahramsoltani

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

cats, oenothera biennis, fatty acids, skin diseases, therapy

Tag der Promotion: 16.07.2018

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://dnb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-913-6

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2018

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2018

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

I. Inhaltsverzeichnis	I
I. Abkürzungsverzeichnis	VI
II. Abbildungsverzeichnis	IX
III. Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	2
2.1 Lipide und deren Funktionen	2
2.1.1 Definition und Eigenschaften.....	2
2.1.2 Klassifizierung der Lipide.....	2
2.1.3 Funktion der Lipide.....	4
2.1.4 Triacylglycerine	5
2.1.5 Phospholipide	6
2.1.6 Fettsäuren	7
2.1.6.1 Essenzielle Fettsäuren.....	9
2.1.6.2 Nomenklatur der Fettsäuren.....	11
2.1.7 Digestion und Absorption von Nahrungsfetten.....	14
2.1.8 Metabolismus der Fettsäuren	16
2.1.8.1 Fettsäurenabbau	16
2.1.8.2 Biosynthese der Fettsäuren	17
2.1.8.2.1 Langkettige Fettsäuren der n-3-, n-6- und n-9-Familien	17
2.1.8.3 Fettsäurenmetabolismus der Katze	21
2.2 Klinische Bedeutung und Wirkung der n-3- und n-6-Fettsäuren.....	23
2.2.1 Fettsäuren und die Hautbarriere	25
2.2.2 Fettsäuren und die Zellmembran.....	29
2.2.3 Eicosanoide und ihre Bedeutung für Entzündungsvorgänge	31

2.2.4	Fettsäuren und die Immunantwort.....	36
2.3	Hauterkrankungen bei Katzen.....	36
2.3.1	Felines Atopisches Syndrom.....	37
2.4	Nahrungsquellen für Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren bei Katzen.....	41
2.4.1	Tierische Fette.....	44
2.4.1.1	Fischöle und deren klinische Bedeutung.....	44
2.4.2	Pflanzenöle.....	45
2.4.2.1	Ölgewinnung und Qualität.....	46
2.4.2.2	Nachtkerzenöl.....	49
2.4.2.2.1	Herstellung und Qualität von Nachtkerzenöl.....	52
2.4.2.2.2	Konstanz der Zusammensetzung.....	54
2.5	Anwendung von Nachtkerzenöl.....	58
2.5.1	Dermatologische Erkrankungen.....	58
2.5.2	Weitere Anwendungsgebiete von Nachtkerzenöl.....	63
2.5.3	Adverse Reaktionen.....	64
2.6	Ziel der vorzulegenden Arbeit.....	64
3	Material und Methoden.....	65
3.1	Versuchsziel.....	65
3.2	Versuchstiere.....	65
3.3	Futtermittel.....	65
3.3.1	Grundfuttermittel.....	65
3.3.2	Ölsupplemente.....	68
3.4	Versuchsaufbau.....	70
3.5	Angewandte Methoden.....	73
3.5.1	Versuchsvorbereitung.....	73
3.5.1.1	Tierärzte.....	73

3.5.1.2	Tierpatienten	73
3.5.1.3	Tierarzt-Tierhalter-Interaktionen	74
3.5.2	Futtermitteluntersuchung	75
3.5.2.1	Ölsupplemente	75
3.5.2.1.1	Fettsäureanalytik.....	76
3.5.2.1.2	Peroxidzahl	77
3.5.2.1.3	Säurezahl	77
3.5.2.2	Grundfuttermittel	78
3.5.3	Fütterungsversuch	78
3.5.3.1	Klinische Untersuchungen	79
3.5.3.2	Blutprobenentnahme	79
3.5.3.3	Homemonitoring	80
3.5.4	Labordiagnostische Untersuchungen	80
3.5.4.1	Bestimmung des roten und weißen Blutbildes mit Differenzierung.....	81
3.5.4.2	Bestimmung von Cholesterin, Triglyceriden und Zink	81
3.5.4.2.1	Photometrische Messungen	81
3.5.4.3	Bestimmung der immunologischen Parameter	82
3.5.4.3.1	Enzyme-linked immunosorbent-assay (ELISA).....	82
3.5.4.4	Bestimmung der langkettigen Fettsäuren im Plasma.....	83
3.5.4.4.1	Gaschromatografie.....	84
3.6	Statistische Auswertungen	84
4	Ergebnisse	85
4.1	Signalement	85
4.2	Klinische Untersuchungen	85
4.2.1	Katzen mit Pruritus.....	89
4.2.2	Katzen mit selbst-induzierter Alopezie	89

4.2.3	Katzen mit Exkorationen.....	90
4.2.4	Katzen mit miliärer Dermatitis.....	91
4.2.5	Katzen mit eosinophilen Plaques	91
4.3	Laboruntersuchungen	92
4.3.1	Ergebnisse der hämatologischen Untersuchungen.....	92
4.3.2	Ergebnisse der blutchemischen Untersuchungen.....	93
4.3.3	Ergebnisse der Interleukin-Bestimmungen	94
4.3.4	Untersuchungen der Fettsäurenkonzentrationen im Blutplasma.....	95
4.3.5	Ergebnisse in Abhängigkeit der Hautveränderungen.....	98
4.3.5.1	Katzen mit Pruritus	98
4.3.5.2	Katzen mit selbst-induzierter Alopezie.....	100
4.3.5.3	Katzen mit miliärer Dermatitis	101
4.3.5.4	Katzen mit Exkorationen	102
4.3.5.5	Katzen mit eosinophilen Plaques	103
4.4	Ergebnisse der Einzeltierauswertung der NK-Gruppe	104
5	Diskussion	105
5.1	Diskussion der Methoden.....	105
5.1.1	Versuchsdesign.....	105
5.1.2	Katzenpatienten	107
5.1.3	Ausschlusskriterien	108
5.1.4	Versuchsfutter	109
5.2	Diskussion der Ergebnisse	110
5.2.1	Klinische Veränderungen unter dem Einfluss von Nachtkerzenöl	110
5.2.2	Laboranalytische Veränderungen unter dem Einfluss von Nachtkerzenöl	111
5.2.2.1	Eosinophile Granulozyten.....	111
5.2.2.2	Zink	113

5.2.2.3	Cholesterin	114
5.2.2.4	Zytokine IL-6 und IL-8	114
5.2.2.5	Fettsäuren	118
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	121
6	Zusammenfassung	123
7	Summary	124
8	Literaturverzeichnis	125
9	Anhang	156
9.1	Daten ausgewählter Tierpatienten der NK-Gruppe.....	156
9.1.1	Missy – Studiennummer 1003.....	156
9.1.2	Gremlin - Studiennummer 1057.....	158
9.1.3	Pepe – Studiennummer 1025.....	160
9.1.4	Motte – Studiennummer 1047.....	161
9.1.5	Emily M – Studiennummer 1045	163
9.1.6	Lio – Studiennummer 1009.....	164
9.1.7	Chiyo – Studiennummer 1015.....	166
9.1.8	Lilly – Studiennummer 1001.....	168
9.2	Formblätter Fütterungsstudie Nachtkerzenöl.....	170
9.3	Offenlegung möglicher Interessenkonflikte.....	180
10	Danksagung	181
11	Selbstständigkeitserklärung	182

I. Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ALA	α -Linolensäure
ANOVA	Ein- oder mehrfaktorielle Varianzanalyse
ATP	Adenosintriphosphat
Ca	Calcium
CAD	Canine Atopische Dermatitis
CADESI	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index
CoA	Coenzym A
COX	Cyclooxygenase
DGF	Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft
DGLA	Dihomo- γ -Linolensäure
DHA	Docosahexaensäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EFA	Essenzielle Fettsäuren
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent-assay
EPA	Eicosapentaensäure
FAD	Feline Atopische Dermatitis
FAS	Felines Atopisches Syndrom
FeDESI	Feline Dermatitis Extent and Severity Index
FEDIAF	European Pet Food Industry Federation
FIAD	Futter-Induzierte Atopische Dermatitis
GLA	γ -Linolensäure
HD	Feline Hypersensibilität
HEPE	Hydroxyeicosapentaensäure
HETE	Hydroxyeicosatetraensäure
HETrE	Hydroxyl-Eicosatriensäure
HoDHE	Hydroxydocosahexaensäure
ICADA	International Committee on Allergic Diseases in Animals
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin

IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KOH	Kaliumhydroxid
LA	Linolsäure
LBs	Lamellarkörperchen
LCPUFA	Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren
LOX	Lipoxygenase
LT	Leukotrien
LUFA	Landwirtschaftliche Untersuchungs- und Forschungsanstalt
max	Maximal
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MUFA	Einfach ungesättigte Fettsäuren
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NFIAD	Nicht-Futter-Induzierte Atopische Dermatitis
NK	Nachtkerzenöl
NRC	National Research Council
PAKs	Aromatische Kohlenwasserstoffe
PG	Prostaglandin
PGHS	Prostaglandin-H-Synthase
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
RNA	Ribonukleinsäure
SB	Sonnenblumenöl
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SCORFAD	SCORing Feline Allergic Dermatitis
SFA	Gesättigte Fettsäuren
tBME	tert-Butylmethylether
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TMSH	Trimethylsulfoniumhydroxid
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
TS	Trockensubstanz
TX	Thromboxan
uE	Umsetzbare Energie
α	alpha
β	beta

Δ, δ	delta
ω	omega

Einheiten

$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
%	Prozent
μmol	Mikromol
d	Tag
dl	Deziliter
g	Gramm
G/l	Giga pro Liter
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
meq O ₂	Milli-Äquivalent Sauerstoff
mg	Milligramm
MJ	Megajoule
ml	Milliliter
mmol	Millimol
nm	Nanometer
pg	Pikogramm
μl	Mikroliter

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung einfacher, nicht-hydrolysierbarer Lipide und zusammengesetzter, hydrolysierbarer Lipide mit Ester- bzw. Amidbindung, nach Heinrich et al. (2014), modifiziert.....	3
Abb. 2: Aufbau und Struktur der Triacylglycerine, Fettsäure im Beispiel an 1. Position: Palmitinsäure, nach Loeffler (2015), modifiziert.....	5
Abb. 3: Struktur von Speicher- und Membranlipiden, nach Lehninger (1998), modifiziert	6
Abb. 4: Fettsäurenstruktur am Beispiel der Ölsäure, nach Bartels und Bartels (2004) in Loeffler (2015), modifiziert.....	8
Abb. 5: Struktur und Bezeichnungen mit n-Kurzform wichtiger Fettsäuren, nach Ratnayake und Galli (2009), modifiziert.....	12
Abb. 6: Δ^n -Desaturasen der Säugetiere, Pflanzen, niederen Pflanzen und Insekten mit möglichen Positionen für Doppelbindungen am Beispiel der Stearinsäure, nach Bond et al. (2015), modifiziert	18
Abb. 7: Stoffwechsel der essenziellen, mehrfach ungesättigten n-6- und n-3-Fettsäuren, nach Zentek (2016), modifiziert	20
Abb. 8: Syntheseoptionen der Arachidonsäure (AA) aus Linolsäure (LA) bei Katzen, alternativer Syntheseweg mit unterbrochenen Linien dargestellt, nach Bauer (2008), modifiziert.....	22
Abb. 9: Essenzielle und bedingt essenzielle Fettsäuren für Katzen, bezogen auf die Lebensphasen, nach Bauer (2008), modifiziert	23
Abb. 10: Differenzierung der Epidermiszellen, beginnend im <i>Stratum basale</i> nach apikal zum <i>Stratum corneum</i> , mit äußerer Hautbarriere, nach Gillespie (2015), modifiziert	26
Abb. 11: Synthese der Eicosanoidmetaboliten aus DGLA, AA und EPA, nach Hand et al. (2011), modifiziert.....	32
Abb. 12: Speiseölgewinnung durch Raffination und Kaltpressung, nach Matthäus (2014), modifiziert.....	48

Abb. 13: Darstellung der dreifach ungesättigten Fettsäure γ -Linolensäure (GLA), nach Roth (2010), modifiziert.....	50
Abb. 14: Versiegelte Pipettenflaschen mit Ölsupplement	70
Abb. 15: Versuchsaufbau der Fütterungsstudie mit chronisch hautkranken Katzen unter Nachtkerzenöl- und Sonnenblumenölzusatz	71
Abb. 16: Prozentualer Anteil von Katzen mit Pruritus	89
Abb. 17: Prozentualer Anteil von Katzen mit selbst-induzierter Alopezie.....	90
Abb. 18: Prozentualer Anteil von Katzen mit Exkorationen	90
Abb. 19: Prozentualer Anteil von Katzen mit miliärer Dermatitis	91
Abb. 20: Prozentualer Anteil von Katzen mit eosinophilen Plaques	92
Abb. 21: Chromatographische Darstellung der Fettsäuregehalte der Plasmaprobe.....	95
Abb. 22: Nachtkerze blühend.....	122
Abb. 23: EKH Missy, Foto 21.01.2016.....	156
Abb. 24: Klinische Bewertung EKH Missy	157
Abb. 25: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Missy	157
Abb. 26: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Missy.....	157
Abb. 27: Main Coon-Mix Gremlin, Fotos 12.01.2016.....	158
Abb. 28: Klinische Bewertung Main Coon-Mix Gremlin.....	159
Abb. 29: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Gremlin.....	159
Abb. 30: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Gremlin	159
Abb. 31: EKH Pepe, Fotos 13.02.2015 und 30.04.2015	160
Abb. 32: Klinische Bewertung EKH Pepe	160
Abb. 33: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Pepe	161
Abb. 34: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Pepe.....	161
Abb. 35: Klinische Bewertung EKH Motte	162
Abb. 36: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Motte.....	162
Abb. 37: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Motte.....	162

Abb. 38: EKH Emily M, Fotos 23.03.2015	163
Abb. 39: Klinische Bewertung EHK Emily M	163
Abb. 40: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Emily M.....	164
Abb. 41: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Emily M.....	164
Abb. 42: EHK Lio, Fotos 03.05.2015	164
Abb. 43: Klinische Bewertung Lio	165
Abb. 44: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Lio.....	165
Abb. 45: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Lio.....	166
Abb. 46: BKH Chiyo, Fotos 22.05.2015 und 28.07.2015.....	166
Abb. 47: Klinische Bewertung BKH Chiyo.....	167
Abb. 48: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Chiyo	167
Abb. 49: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Chiyo.....	167
Abb. 50: EHK Lilly Fotos 16.11.2015 und 13.03.2016.....	168
Abb. 51: Klinische Bewertung EHK Lilly	169
Abb. 52: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Lilly	169
Abb. 53: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Lilly.....	169

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Empfohlene Zufuhr essenzieller und bedingt essenzieller Fettsäuren für Hunde und Katzen, Mengen in g (NRC 2006).....	10
Tab. 2: Bedeutende gesättigte und ungesättigte Fettsäuren	14
Tab. 3: Wichtige Lipidmediatoren und ihre Wirkung auf Entzündungsvorgänge.....	35
Tab. 4: Fettsäurezusammensetzung von Futterfetten.....	43
Tab. 5: Ölgehalt von Früchten und Saaten wichtiger Ölpflanzen	46
Tab. 6: Einfluss der Herstellungsmethoden bei Speiseölen	49
Tab. 7: Physikalische Kennzahlen von Nachtkerzenöl	51
Tab. 8: Einfluss der Herstellungstechnik auf den Gehalt von Triterpen-Kaffeesäureestern (mg/100g) in Nachtkerzenöl.....	53
Tab. 9: Einfluss des Erntezeitpunkts auf den GLA-Gehalt von Nachtkerzensamen	53
Tab. 10: Einfluss der Lagerzeit und -temperatur auf den Gehalt von γ -Linolensäure (GLA), freien Fettsäuren (FA) und Peroxiden (PO) von Nachtkerzensamen	54
Tab. 11: Fettsäurezusammensetzung von Nachtkerzenöl	55
Tab. 12: Tocopherolgehalt (Vitamin E) von Nachtkerzenöl.....	56
Tab. 13: Gehalt von Sterolen, Erythrodiol, Uvaol, linear aliphatischen Alkoholen, Triterpenal-kohole, 4-Methylsterole, Phenolen in Nachtkerzenöl	57
Tab. 14: Rasse, Alter, Geschlecht und klinische Symptome der Katzen zu Versuchsbeginn	66
Tab. 15: Analyse des Grundfuttermittels der Studie	67
Tab. 16: Chemisch-physikalische und sensorische Spezifikationen von Sonnenblumenöl** (SB) und Nachtkerzenöl* (NK).....	68
Tab. 17: Fettsäuregehalte der verwendeten Nachtkerzenöle (NK) und Sonnenblumenöle (SB).....	69
Tab. 18: Beschaffenheitsmerkmale der Ölsupplemente von kalt gepressten Ölen	76
Tab. 19: Angewandte Methodik der LUFA Nord-West zur Analytik der Rohnährstoffe, Fettsäuren und Mineralien im Grundfuttermittel	78

Tab. 20: Körpermasse, Alter und Fütterungsdauer (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB), der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl	85
Tab. 21: Graduelle Bewertung von Pruritus (P), Alopezie (A), Exkorationen (Ex), miliarer Dermatitis (MD) und eosinophilen Plaques (EoP) der Katzen der SB- Gruppe (SB)** und der NK-Gruppe (NK)* vor (t1), nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl.....	86
Tab. 22: Klinische Untersuchung (Medianwerte) der SB-Gruppe (SB) und NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl	88
Tab. 23: Hämatologische Untersuchungen (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl	93
Tab. 24: Konzentration von Zink, Triglyceriden und Cholesterin (Mittelwerte) in den Blutseren der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl	94
Tab. 25: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum der SB- und der NK-Gruppe vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl	95
Tab. 26: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Plasma der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl. Angabe in Prozent der Gesamtfettsäuren (%)	97
Tab. 27: Katzen mit Pruritus. Hämatologie, Blutchemie, Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl.....	99
Tab. 28: Katzen mit Alopezie. Hämatologie, Blutchemie, Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl.....	100
Tab. 29: Katzen mit miliarer Dermatitis. Hämatologie, Blutchemie, Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl.....	101

Tab. 30: Katzen mit Exkorationen. Hämatologie, Blutchemie und Interleukin 6
(Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach
(t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl..... 102

Tab. 31: Katzen mit eosinophilen Plaques. Graduelle Bewertung der klinischen
Untersuchung der SB-Gruppe (SB) und NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2)
der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl 103

1 Einleitung

Der Einfluss von pflanzlichen Ölen und tierischen Fetten auf die Hautgesundheit wurde erstmals im letzten Jahrhundert genauer untersucht. Ausschlaggebend waren die Forschungsarbeiten zur Essenzialität der Linolsäure (LA) (Burr and Burr, 1929; 1930). Bei Katzen äußert sich ein Linolsäuremangel der äußeren Haut durch raues, trockenes Fell, Schuppen, Hyperkeratosen, Hautläsionen und unzureichende Wundheilung (Frankel and Rivers, 1978; Monger et al., 1980; MacDonald et al., 1983; MacDonald et al., 1984a). Hintergrund sind die vielfältigen Funktionen essenzieller Fettsäuren (EFA), die über eine Art Kaskadensystem miteinander verbunden sind und deren wichtigstes Ausgangssubstrat die Linolsäure darstellt. Erste Untersuchungen zum Einfluss der Fettsäuren bei chronischen Hauterkrankungen konzentrierten sich auf die atopische Dermatitis des Menschen. Auffällig waren verminderte Gehalte von mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Blut von Kindern und Jugendlichen mit atopischen Ekzemen (Hansen, 1937). Als Ursache wurde ein Mangel an dem für die Fettsäuresynthese notwendigem Enzym Δ^6 -Desaturase in der Haut atopischer Patienten vermutet (Wright and Burton, 1982, Manku et al., 1982, Manku et al., 1984). Feliden weisen generell eine verminderte Δ^6 -Desaturase-Aktivität auf, die damit eine Schlüsselposition im Fettsäurenmetabolismus der Katzen einnimmt (Rivers et al., 1975; Pawlosky et al., 1994; NRC, 2006). Demnach können Folgeprodukte der Linolsäure, wie γ -Linolensäure (GLA), aber auch Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA) und Arachidonsäure (AA), die unter anderem bei der Regulation von Entzündungsreaktionen mitwirken, nicht ausreichend gebildet werden.

Nachtkerzenöl weist einen hohen Gehalt von durchschnittlich 72% Linolsäure und 10 % γ -Linolensäure (GLA) auf. Die orale Gabe von Nachtkerzenöl beeinflusste in früheren Untersuchungen die Plasmaspiegel von GLA und DGLA bei Katzen mit miliarer Dermatitis (Harvey, 1993b; a). Dabei zeigte sich unter der Einnahme von Nachtkerzenöl als Einzelsubstanz, in Kombination mit Fischöl oder mit Antihistaminika eine deutliche Besserung von ekzematösen Hautveränderungen bei Katzen (Harvey, 1993b; a; Scott and Miller, 1995).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Fettsäuregehalte im Plasma und die Entzündungsparameter von Katzen mit Hauterkrankungen bei Aufnahme von Nachtkerzenöl bestimmt. Die Hypothese eines Einflusses der Fettsäuresupplementation auf das Hautbild wurde durch die seit 2012 eingeführte SCORFAD Skala (*SCORing Feline Allergic Dermatitis*, nach Stefan et.al.) überprüft. Neben den Fischölen mit hohem n-3-Fettsäuregehalt stünde mit Nachtkerzenöl eine pflanzliche Ressource für die therapeutische Anwendung zur Verfügung.

2 Literaturübersicht

2.1 Lipide und deren Funktionen

Unter dem Begriff „Lipide“ (griech. „Fette“) werden strukturell sehr unterschiedliche organische Substanzen zusammengefasst, die funktionelle und nutritive Aufgaben erfüllen. Wirbeltiere nehmen Lipide größtenteils über die Nahrung auf, können sie aber auch, bis auf wenige Ausnahmen, selbst synthetisieren oder ineinander umwandeln. Grundbausteine dieser Stoffgruppe sind Kohlenwasserstoffmoleküle. Aus ernährungsphysiologischer Sicht werden bei Raumtemperatur (20 °C) flüssige Lipide als Öle bezeichnet, diesbezüglich feste Lipide als Fette (Hand et al., 2011; Boch, 2016).

2.1.1 Definition und Eigenschaften

Analytisch zeichnen sich Lipide durch eine sehr ausgeprägte Hydrophobität aus (Belitz et al., 2008). Sie lösen sich demnach nicht oder nur schwer in Wasser. In organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Hexan, können sie hingegen leicht in Lösung gebracht werden. Stoffe mit dieser Eigenschaft werden klassisch als Lipide definiert (Fahy et al., 2005). Diese Beschreibung trifft jedoch auch auf einige organische Substanzen zu, die nicht zu den Lipiden zählen. Nach chemischen Gesichtspunkten werden Lipide daher konkreter als hydrophobe oder amphiphile Moleküle definiert, die entweder vollständig oder teilweise durch eine Carbokationen basierte Kondensation von Thioestern und/oder von Isopren-Einheiten entstehen (Ratnayake and Galli, 2009). Amphiphil bezeichnet dabei die chemische Eigenschaft einer Substanz, sich sowohl in polaren Lösungsmitteln (hydrophil) als auch unpolaren Lösungsmitteln (lipophil) zu lösen (Kilian, 2012). Das lipophile Verhalten der Lipide wird in der Analytik unter anderem zur Bestimmung des Gesamtfettgehaltes von Lebens- und Futtermitteln genutzt (Matissek et al., 2014).

2.1.2 Klassifizierung der Lipide

Für die äußerst heterogene Stoffgruppe der Lipide werden je nach strukturellem oder funktionellem Ansatz verschiedene Einteilungen getroffen. Aus biochemischer Sicht erfolgt die Klassifizierung der Lipide nach dem Vorkommen von Esterbindungen (Heinrich et al., 2014). Dabei werden einfache, nicht hydrolysierbare Lipide von den zusammengesetzten,

hydrolysierbaren und zudem Ester- oder Amidbindungen enthaltenden Lipiden unterschieden (Abb.1).

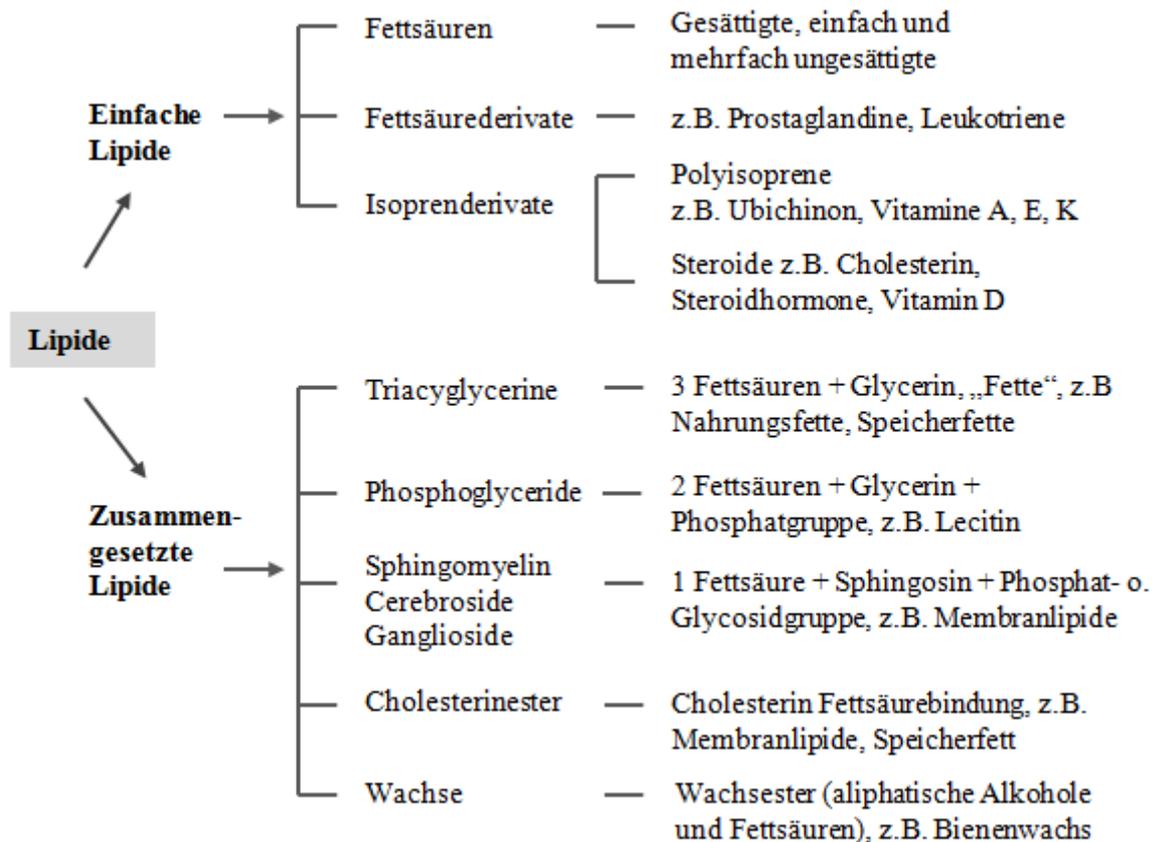


Abb. 1: Einteilung einfacher, nicht-hydrolysierbarer Lipide und zusammengesetzter, hydrolysierbarer Lipide mit Ester- bzw. Amidbindung, nach Heinrich et al. (2014), modifiziert

In der Lebensmittelchemie werden hingegen Fette, Wachse und Sterolester zu den einfachen Lipiden gezählt, da die bestimmenden Komponenten Glycerin, Fettalkohole oder Sterole lediglich mit Fettsäuren verestert sind (Fischer and Glomb, 2015). Phospholipide und Glycolipide bilden weitere Gruppen. Diese Lipide enthalten mehrere Komponenten und unterscheiden sich insbesondere durch das Vorhandensein einer Phosphatgruppe beziehungsweise Kohlenhydratbindung. Fettsäuren, Fettalkohole, Kohlenwasserstoffe, Lipochrome, Lipovitamine und Sterole werden in diesem Zusammenhang als Fettbegleitstoffe bezeichnet. Eine weitere Einteilung kann aufgrund der Polarität der Lipide vorgenommen werden (Belitz et al., 2008). Hierbei wird zwischen neutralen Lipiden, zu denen Fettsäuren, Mono-, Di-, Triacylycerine, Sterole, Carotinoide, Wachse und Tocopherole zählen, und den

polaren (amphiphilen) Lipiden unterschieden. Die letztgenannte Gruppe umfasst Glycerophospholipide, Glyceroglykolipide, Sphingophospholipide und Sphingoglykolipide.

2.1.3 Funktion der Lipide

Lipide stellen für Wirbeltiere eine der wichtigsten Energiequellen dar. Ein Gramm Fett liefert durchschnittlich 39 kJ (Zentek, 2016). Zudem enthalten viele Nahrungsfette essenzielle Fettsäuren, Vitamine oder deren Vorstufen (Provitamine) und ermöglichen die Resorption fettlöslicher Vitamine. Als essenziell gelten Fettsäuren, die nicht aus anderen Fettsäuren oder Nährstoffen vom Organismus synthetisiert werden können, sondern mit der Nahrung aufgenommen werden müssen (Hand et al., 2011).

Lipide, insbesondere die Phosphoglyceride, Sphingolipide und Cholesterin sind wichtige Bestandteile der Biomembranen und werden als Membranlipide bezeichnet (Heinrich et al., 2014). Cholesterin und Fettsäuren beeinflussen durch die Art ihrer Zusammensetzung die Fluidität der Membranen, wobei kurzkettige Fettsäuren und das Vorliegen mehrerer Doppelbindungen die Fluidität erhöhen, während ein hoher Anteil von Cholesterin und langkettigen Fettsäuren ohne Doppelbindungen diese reduzieren (Wang, 2008; Heinrich et al., 2014). Cholesterin wird für die Bildung der Gallensalze genutzt und ist Vorläufer der Steroidhormone (Case, 2011). Letztere sind wie die als Gewebshormone wirkenden Eicosanoide an der Signalvermittlung und hier an der Regulation des Stoffwechsels, des Wachstums und der Differenzierung beteiligt (Heinrich et al., 2014). Lipidreiche Gewebe, wie das subkutane Fettgewebe, dienen vor allem als Energiespeicher, der Wärmeisolation oder auch als Druckfettpolster für Organe, beispielsweise an den Nieren und der Orbita (Loeffler, 2015).

Neben ihren ernährungsphysiologischen und metabolischen Funktionen übernehmen Lipide, und hier vor allem die Nahrungsfette, eine wichtige Rolle in der Futterakzeptanz. Demnach werden Futtermittel mit höherem Fettgehalt in der Regel bevorzugt (Zentek, 2016). Bei Untersuchungen zu gustatorischen Wahrnehmungen bei Mäusen konnte unter den Sinneszellen der Zunge ein Geschmacksrezeptor für Fett, das Glycoprotein CD36, identifiziert werden (Laugerette et al., 2005). Die Stimulation dieser Geschmackssinneszellen mit Linolsäure, einer essenziellen Fettsäure, führte zur Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden und der Freisetzung von Neurotransmittern (El-Yassimi et al., 2008). Dadurch konnte bestätigt werden, dass insgesamt sechs Geschmacksqualitäten zu unterscheiden sind: sauer, salzig, bitter, süß, umami und fettig.

Bestimmte Eigenschaften der Lipide, wie ihr Schmelzverhalten, die Texturoptimierung, die relative Temperaturbeständigkeit bei Erhitzung und ihr Einsatz als Lösungsmittel für Geschmacks- und Geruchsstoffe, werden in der Lebens- und Futtermittelherstellung weitreichend genutzt (Belitz et al., 2008).

2.1.4 Triacylglycerine

Triacylglycerine sind nach ihrer chemischen Struktur Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerin (Propan-1,2,3-triol) mit je drei Fettsäuren an den Hydroxylgruppen (Abb.2). Die Kettenlänge der Fettsäuren kann in pflanzlichen und tierischen Fetten dabei bis zu 20 C-Atome oder mehr betragen (Heinrich et al., 2014).

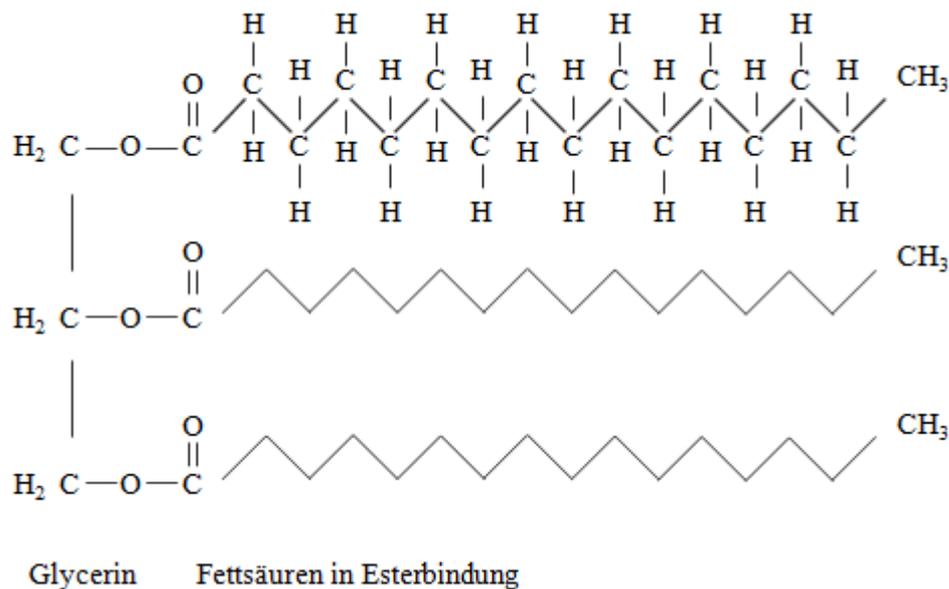


Abb. 2: Aufbau und Struktur der Triacylglycerine, Fettsäure im Beispiel an 1. Position: Palmitinsäure, nach Loeffler (2015), modifiziert

Triacylglycerine werden auch als Triglyceride, Neutralfette oder als Fette und Öle bezeichnet und verhalten sich hydrophob. Mono- oder Diacylglycerine, bei denen jeweils nur eine oder zwei Fettsäuren verestert sind, stellen Zwischenprodukte beim Auf- und Abbau der Triacylglycerine im Organismus dar. Ihr Anteil liegt jedoch bei < 1 % (Fischer and Glomb, 2015). Unter den natürlichen Lipiden tierischen und pflanzlichen Ursprungs dominieren Triacylglycerine (Fischer and Glomb, 2015). Sie gelten als Speicherlipide und sind in Säuge-

tieren in den Adipozyten des weißen und braunen Fettgewebes am höchsten konzentriert (Heinrich et al., 2014). Die Bedeutung der Triacylglycerine liegt in dem hohen Wasserstoffgehalt, der über die β -Oxidation der Fettsäuren im Stoffwechsel zur Energiegewinnung und bei braunem Fett direkt zur Thermogenese genutzt wird (Heinrich et al., 2014).

Je nach Länge der Kohlenwasserstoffketten in den Fettsäurenresten wird zwischen mittelkettigen Triacylglycerinen mit sechs bis 12 C-Atomen und langkettigen Triacylglycerinen mit mehr als 12 C-Atomen unterschieden. Die Bindung zwischen den Kohlenstoffmolekülen der Fettsäurenreste kann dabei einfach oder doppelt vorliegen und wird demnach als gesättigt oder ungesättigt bezeichnet. Sowohl die Zusammensetzung als auch die Struktur der Fettsäurenester beeinflussen ihr Schmelzverhalten. Je kürzer die Kettenlänge und je mehr Doppelbindungen enthalten sind, desto niedriger liegt ihr Schmelzpunkt (Heinrich et al., 2014).

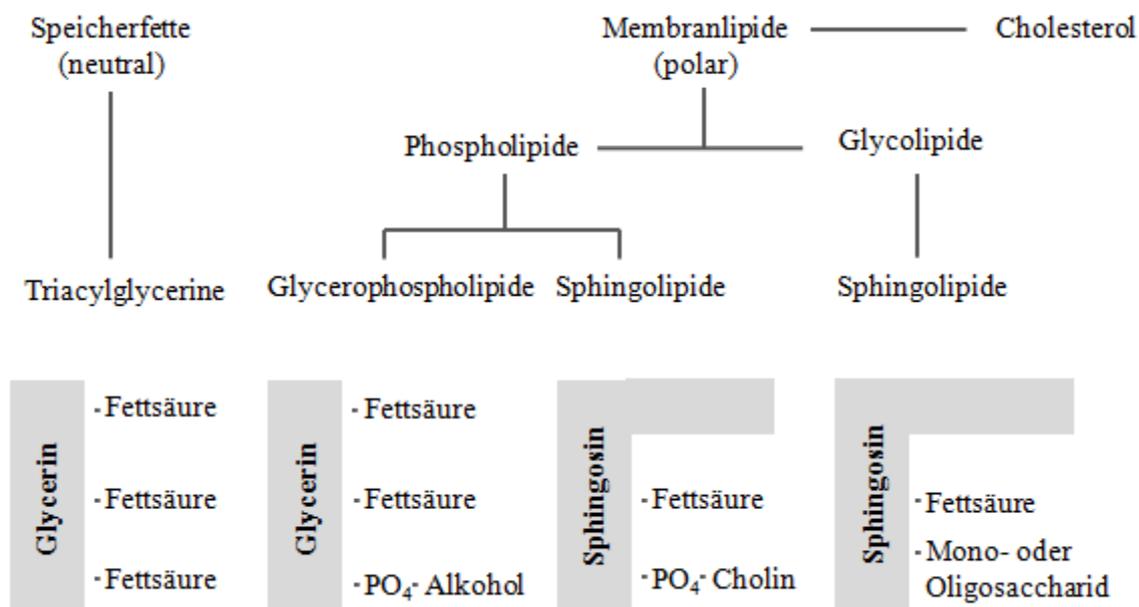


Abb. 3: Struktur von Speicher- und Membranlipiden, nach Lehninger (1998), modifiziert

2.1.5 Phospholipide

Die zu den Phospholipiden zählenden Phosphoglyceride, auch als Glycerophospholipide bezeichnet, sind bedeutende Membranbestandteile von Zellen (Heinrich et al., 2014). Ihr Aufbau ähnelt dem der Triacylglycerine. Sie enthalten jedoch an der dritten Hydroxylgruppe des Glycerins eine Phosphatbindung, die erneut mit einem Alkohol verestert ist (Abb.3).

Demnach entsteht eine Phosphodiesterbindung, die sich hydrophil und polar verhält. Die Bindungsseite der Fettsäurenester weist nach wie vor einen hydrophoben Charakter auf. Aufgrund dieser Struktur werden Phospholipide als amphiphil bezeichnet und sind zusammen mit den Sphingolipiden und Cholesterin zur Bildung der für Biomembranen typischen Lipiddoppelschicht befähigt (Heinrich et al., 2014). Die hydrophilen Pole der beiden Lipidschichten zeigen dabei jeweils zur inneren oder zur äußeren Membranoberfläche. Die hydrophoben Pole sind in den Membraninnenraum gerichtet. Durch diese Anordnung sind Phospholipide befähigt, eine Barrierefunktion gegenüber hydrophilen Substanzen aufrecht zu erhalten und Mizellen zu bilden (Belitz et al., 2008). Bedeutende Phosphoglyceride sind Phosphatidycholin (Lecitin), Phosphatidylserin, Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylinositol (Heinrich et al., 2014).

Außer den Phosphoglyceriden zählen auch einige Sphingolipide zu den Phospholipiden (Abb.3). Sie enthalten anstelle des Glycerins den Aminoalkohol Sphingosin, der zwei Hydroxylgruppen und eine Aminogruppe aufweist. Die Hydroxylgruppen sind jeweils mit einer Fettsäure und einer Phosphatgruppe verestert. Die Aminogruppe des Sphingosins bildet mit der Fettsäure ein Säureamid, die bezeichnende Struktur der Ceramide (Belitz et al., 2008). Sphingolipide, die anstelle der Phosphatgruppe glykosidisch mit Mono-, Di- oder Oligosachariden verbunden sind, zählen strukturell zu den Glycolipiden. Wie Phosphoglyceride weisen auch Sphingolipide einen amphiphilen Charakter auf. Sie sind ebenfalls wichtige Bestandteile der Lipiddoppelschichten von Biomembranen und besonders hoch im Zentralnervensystem konzentriert. Sphingomyelin, ein typischer Vertreter dieser Lipide, leitet sich im Namen von dessen Vorkommen in den Myelinscheiden des Nervengewebes ab (Heinrich et al., 2014).

2.1.6 Fettsäuren

Es sind etwa 250 natürliche Fettsäuren bekannt, die auch als aliphatische Monocarbonsäuren bezeichnet werden (Fischer and Glomb, 2015). Fettsäuren sind Hauptbestandteil der Nahrungsfette und im Organismus vor allem in den Fettgeweben, den Biomembranen und den Blutfetten konzentriert (Ratnayake and Galli, 2009). Die Grundstruktur der Fettsäuren besteht aus Kohlenstoffketten mit Wasserstoffbrückenbindungen, an deren einen Ende eine Carboxylgruppe und an deren anderen Ende eine Methylgruppe gebunden ist (Hand et al., 2011). Je nach Wasserstoffsättigung resultieren Doppelbindungen (Abb. 4).

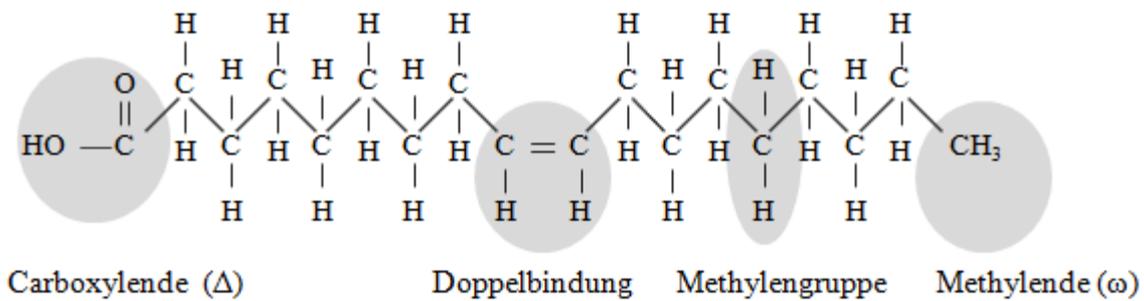


Abb. 4: Fettsäurenstruktur am Beispiel der Ölsäure, nach Bartels und Bartels (2004) in Loeffler (2015), modifiziert

Als Bestandteile der Triacylglycerine, der Phosphoglyceride, Sphingolipide und Cholesterinester liegen Fettsäuren überwiegend in Esterbindung vor. Der Gehalt an unveresterten, sogenannten freien Fettsäuren ist im Organismus relativ gering. Im Blutplasma liegt er bei 0,5 bis 1 mmol/l (Heinrich et al., 2014). Nur bei Nahrungsverknappung und negativer Energiebilanz werden vermehrt freie Fettsäuren zur Energiegewinnung genutzt, wodurch ihre Konzentration in der Leber und anderen Geweben ansteigt (Heinrich et al., 2014). Frische, natürliche Nahrungsfette enthalten in der Regel < 1 % freie Fettsäuren (Fischer and Glomb, 2015). Erhöhte Anteile bis 10 % und mehr können jedoch bei ungünstiger Lagerung entstehen oder mikrobiell bedingt sein. Sie lassen sich acidimetrisch über die Säurezahl als Qualitätskriterium der Fette bestimmen (Fischer and Glomb, 2015).

In Wirbeltieren dominieren Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von zwei bis 24 oder mehr C-Atomen, da sie meist aus Vorläuferverbindungen synthetisiert werden, die jeweils zwei Kohlenstoffatome besitzen (Heinrich et al., 2014; Loeffler, 2015). Fettsäuren mit einer ungeraden Anzahl an C-Atomen kommen nur in geringen Mengen vor, beispielsweise < 1 % im Milchfett der Wiederkäuer und sind mikrobiell bedingt. Bakterienfette können dagegen bis zu 30 % dieser Fettsäuren enthalten (Fischer and Glomb, 2015).

Obwohl Säugetierfett überwiegend gesättigte Fettsäuren enthält, übernehmen ungesättigte Fettsäuren wichtige Funktionen im Stoffwechsel. Dabei ist nicht nur die Zahl der Doppelbindungen entscheidend, sondern vielmehr ihre Lokalisation (Loeffler, 2015).

Die Fettsäurezusammensetzung der Gewebe ist speziesabhängig und durch die Futterfette beeinflussbar (Campbell and Dorn, 1992; Gurr and Harwood, 1991). Fettgewebe der

Wirbeltiere sind besonders reich an Palmitin-, Stearin- und Ölsäure. Kaltwasserfische, Meeressäuger und einige Wildtiere weisen erhöhte Gehalte an Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) auf (Zöllner and Tatò, 1992; Simopoulos, 2002). Die Anzahl und Stellung der Doppelbindungen dieser Fettsäuren erhöhen die Membranfluidität, die eine wichtige Voraussetzung für Stoffwechsel und Zellfunktionen bei sehr niedrigen Temperaturen darstellt (Sassen et al., 1994; Heinrich et al., 2014). Mit dem Nahrungsfett aufgenommen, können diese Effekte diätetisch genutzt werden.

2.1.6.1 Essenzielle Fettsäuren

Die Essenzialität einzelner Fettsäuren ist durch das Unvermögen der bedarfsdeckenden Eigensynthese definiert (Bauer, 2008). Eine Schlüsselfunktion nehmen bei Säugetieren die n-3- und n-6-Fettsäuren ein. Sie zählen zu den essenziellen oder bedingt essenziellen Fettsäuren und müssen über die Nahrung zugeführt werden (Bauer, 2008). Die Namen leiten sich von der Position der jeweils vom Methylende aus betrachtet ersten, enthaltenen Doppelbindung ab. Eine mangelhafte Versorgung resultiert in einer „suboptimalen physiologischen Aktivität“ (MacDonald et al., 1984a).

Zu den essenziellen n-6-Fettsäuren zählen die Linolsäure (LA), für Katzen auch die Arachidonsäure (AA) (NRC, 2006). Sie werden für Wachstumsprozesse, Fortpflanzung, zur Synthese der Phospholipide und der Eicosanoide im Organismus benötigt (Hand et al., 2011; Loeffler, 2015). Der essenzielle Charakter der Linolsäure wurde erstmals bei juvenilen Ratten durch Fütterung einer fettfreien Diät nachgewiesen, die in Hautirritationen bis hin zu Ulzerationen, Wachstumsverzögerungen und Fortpflanzungsstörungen resultierte (Burr and Burr, 1929; 1930). Als Ursache der Hautveränderungen, ein typisches Symptom der Säugetiere bei unzureichender Linolsäureversorgung, konnte bei Mäusen Störungen der Keratinisierung dokumentiert werden (Nasr, 1964). Ein Linolsäuremangel äußert sich auch bei Hunden und Katzen in dermatologischen Veränderungen wie rauem, trockenem Fell, Hyperkeratosen, Alopezie, Neigung zu Hautinfektionen und unzureichender Wundheilung, aber auch in Störungen der Reproduktion und des Wachstums (Hansen and Wiese, 1951; Monger et al., 1980; MacDonald et al., 1983; MacDonald et al., 1984a; NRC, 2006; Zentek, 2016).

Die Arachidonsäure (AA) ist eine der wichtigsten Fettsäuren der Biomembranen und Ausgangssubstrat zahlreicher Eicosanoide (Bond et al., 2015). In der Haut wird AA und ihre Metaboliten für die reguläre epidermale Proliferation und Zelldifferenzierung benötigt (Ziboh

and Miller, 1990), jedoch auch für weitere Eicosanoid-abhängige Prozesse, wie der Fortpflanzung und der regulären Aggregation der Blutplättchen (Thrombozyten) (MacDonald et al., 1984b; MacDonald et al., 1984c). AA kommt nur in tierischen Geweben vor, beispielsweise in Leber, Gehirn und Muskulatur, und wird je nach Nahrungsquelle in entsprechender Menge aufgenommen (Ziboh and Miller, 1990; Tretter, 2010). Die meisten Säugetierspezies können AA zudem endogen aus LA synthetisieren, vorzugsweise in der Leber (NRC, 2006). Feliden besitzen keine ausreichende AA-Synthesekapazität, weshalb diese Fettsäure für sie einen essenziellen Charakter aufweist (Rivers et al., 1975; Pawlosky et al., 1994; NRC, 2006). Ebenso wird für Hunde in der Wachstumsphase eine ausreichende nutritive Versorgung empfohlen (Tab.1).

Tab. 1: Empfohlene Zufuhr essenzieller und bedingt essenzieller Fettsäuren für Hunde und Katzen, Mengen in g (NRC 2006)

Fettsäuren	LA	ALA	AA	EPA + DHA
<i>Hund*</i>				
Adult	0,36	0,014	-	0,030
Wachstum	0,80	0,05	0,022	0,036
Reproduktion	1,60	0,10	-	0,060
<i>Katze**</i>				
Adult	0,14	-	0,0015	0,0025
Wachstum	0,29	0,01	0,001	0,005
Reproduktion	0,30	0,011	0,011	0,0044

LA Linolsäure, ALA α -Linolensäure, AA Arachidonsäure, EPA Eicosapentaensäure, DHA Docosahexaensäure, * pro kg Körpermasse^{0,75}, ** pro kg Körpermasse^{0,67}

Von den n-3-Fettsäuren wird die α -Linolensäure (ALA) als essenziell eingestuft (NRC, 2006), wengleich sich ein ALA-Mangel unauffälliger präsentiert als ein Mangel von LA (Holman et al., 1982). Bedeutsam sind die langkettigen Folgeprodukte von ALA, die Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). Da eine Konversion von ALA zu EPA und DHA in Grenzen möglich ist und die beiden letztgenannten Fettsäuren in verschiedenen Lebenssituationen wesentliche metabolische Effekte besitzen, werden sie für Hunde und Katzen als bedingt essenziell angesehen (NRC, 2006; Bauer, 2016). Hervorzuheben ist der Einfluss von DHA auf die neurologische Entwicklung und das Sehvermögen, während EPA an der Bildung antiinflammatorisch wirkender Gewebshormone beteiligt ist (Bauer, 2016). Sowohl die

n-6- als auch die n-3-Fettsäuren beeinflussen die Membranfluidität, die Immunantwort und die Hautgesundheit bei Säugetieren (Hand et al., 2011). Die seit 2006 geltenden Empfehlungen des NRC zur täglichen Bedarfsdeckung von essenziellen und bedingt essenziellen Fettsäuren sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

2.1.6.2 Nomenklatur der Fettsäuren

Die Einteilung von Fettsäuren erfolgt nach der Länge der Kohlenstoffketten. So wird bei nicht veresterten Fettsäuren zwischen kurzkettigen Fettsäuren (2 bis 6 C-Atome), mittelkettigen Fettsäuren (8 bis 12 C-Atome) und langkettigen Fettsäuren (14 bis 24 C-Atome) unterschieden (Hand et al., 2011). Das C-Gerüst wird in der Literatur häufig als „Zick-Zack-Linie“ wiedergegeben (Belitz et al., 2008) (Abb. 5).

Ferner werden Fettsäuren nach dem Grad ihrer Wasserstoffsättigung und den daraus resultierenden Doppelbindungen zwischen den C-Atomen klassifiziert. Fettsäuren ohne Doppelbindung werden als gesättigte Fettsäuren (saturated fatty acids, SFA), mit einer Doppelbindung als einfach ungesättigte (monounsaturated fatty acid, MUFA) und mit mehreren Doppelbindungen als mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) bezeichnet (Ratnayake and Galli, 2009). In fast allen natürlichen, ungesättigten Fettsäuren liegen die Doppelbindungen in *cis-cis*-Konfiguration mit einer Methylengruppe (CH₂) dazwischen vor, typischerweise nach dem 3., 6. oder 9. C-Atom, gezählt vom Methylende der Fettsäure. *Cis*-Konfiguration bedeutet, dass die Wasserstoffatome der betreffenden Doppelbindung auf der gleichen Seite liegen, wohingegen sie sich bei der *trans*-Konfiguration gegenüber befinden (Ratnayake and Galli, 2009). *Cis* wird in der Kurzform mit *c* oder *Z* (zusammen) wiedergegeben, *trans* mit *t* oder *E* (entgegen) (Ratnayake and Galli, 2009). Fettsäuren, die sich in ihrer Strukturformel in der Anzahl der Atome in der Verbindung gleichen, sich jedoch durch die räumliche Anordnung (*cis/trans*-Konfiguration) unterscheiden, nennt man Isomere (Heinrich et al., 2014). Ein Beispiel dafür ist die Ölsäure und die Elaidinsäure (Abb. 5 und Tab.2).

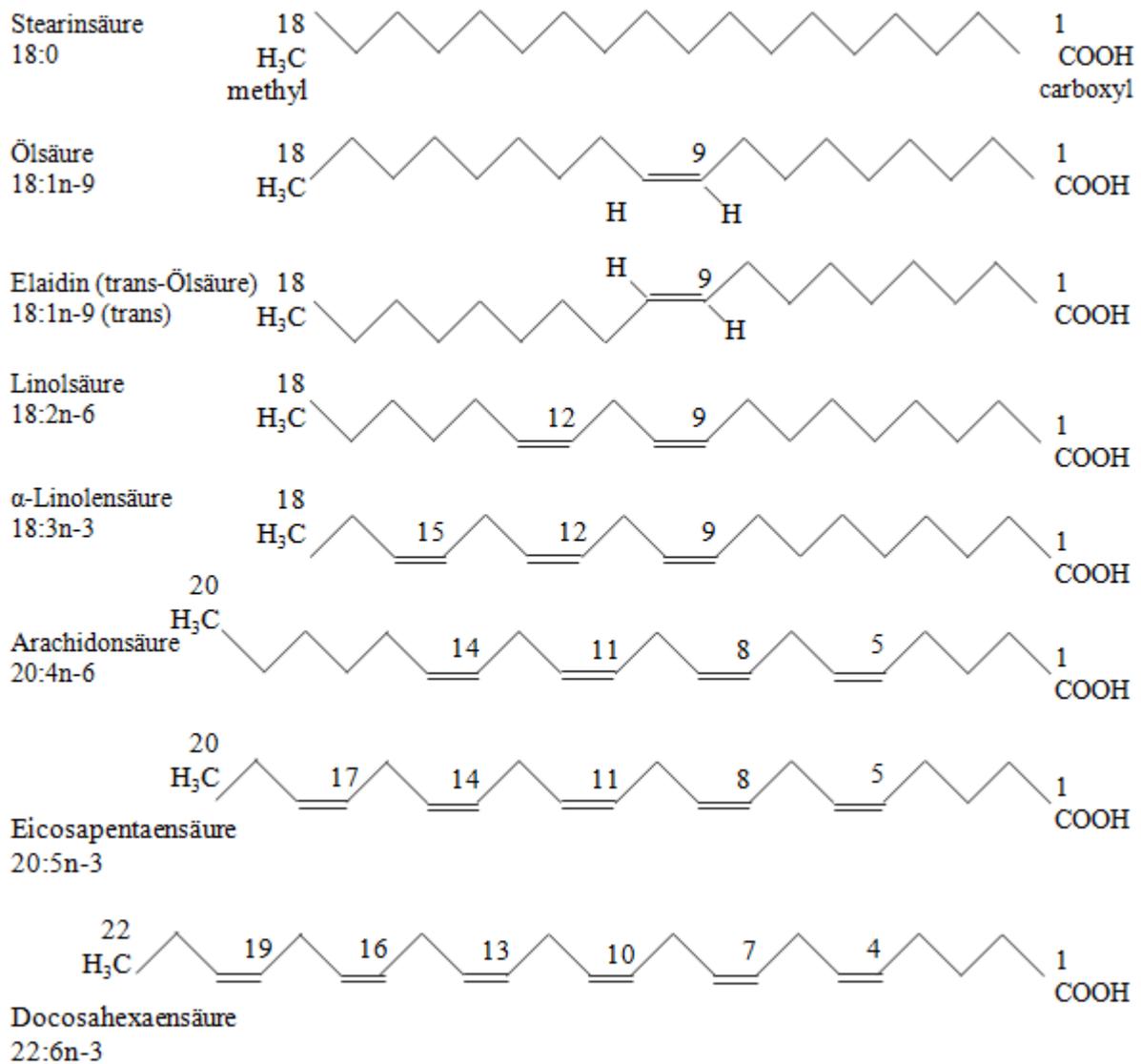


Abb. 5: Struktur und Bezeichnungen mit n-Kurzform wichtiger Fettsäuren, nach Ratnayake und Galli (2009), modifiziert

Die geltende Nomenklatur der Fettsäuren nach IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) fasst alle vorgenannten Kriterien zu einer präzisen, chemisch basierten Systematik zusammen (Ratnayake and Galli, 2009). Die Namensgebung erfolgt nach der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Verbindung, sowie der Anzahl, Position und Konfiguration der Doppelbindungen ungesättigter Fettsäuren, wobei vom C-Atom der Carboxylgruppe beginnend gezählt wird (Abb. 5). Ebenso werden verzweigte Kohlenstoffketten, funktionelle Gruppen und weitere strukturelle Merkmale einbezogen.

Die detaillierten IUPAC-Bezeichnungen sind oftmals sehr lang, sodass Kurzschreibweisen und Trivialnamen gebräuchlich sind. Letztere nehmen Bezug auf das Ursprungsmaterial, wie

bei der Linolsäure (griech. *linon*, „Lein“), oder auf eine der strukturellen Gemeinsamkeiten. Ein Beispiel sind die Eicosanoide (griech. *eikosa*, „zwanzig“), bei denen sich der Name von der Anzahl der C-Atome in den Fettsäuren ableitet, die zur Synthese notwendig sind (Heinrich et al., 2014).

Bei den Kurzformen sind die Omega- und die Delta-Schreibweise üblich. Die Omega-Schreibweise beginnt stets mit der Anzahl der C-Atome. Nach einem Doppelpunkt folgt die Anzahl der Doppelbindungen. Ist diese größer als Null, wird anschließend die Position der ersten Doppelbindung angegeben und mit „n“ davor gekennzeichnet. Die Zählweise beginnt dabei am Methylende. Diese Schreibweise wird bevorzugt bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren angewandt, bei denen die Position der ersten Doppelbindung für weitere Stoffwechselwege entscheidend ist und eine Gruppierung in n-3-, n-6-, n-7- und n-9-Fettsäuren ermöglicht (Bond et al., 2015).

Die Delta-Schreibweise berücksichtigt die Position der Doppelbindungen vom Carboxylende aus, gibt alle Doppelbindungen an und stellt diese mit der entsprechenden *cis*- oder *trans*-Konfiguration voran. Das Schriftzeichen Δ (griech. *delta*) wird dabei ausschließlich als Majuskel verwendet. Mit dieser Schreibweise lassen sich auch Fettsäureisomere und konjugierte Fettsäuren differenzieren. Lediglich Fettsäuren mit verzweigten Ketten, Dreifachbindung und außergewöhnlichen Strukturmerkmalen können nicht präzise dargestellt werden (Ratnayake and Galli, 2009).

Neben den Schriftformen lassen sich Fettsäuren durch einheitliche Summenformeln darstellen. Dabei werden zuerst die C-Atome, nachfolgend die Wasserstoffatome und zuletzt die Sauerstoffatome der Verbindung aufgeführt. Eine zusammenfassende Darstellung einiger wichtiger Fettsäuren der Wirbeltiere erfolgt in Tabelle 2.

Tab. 2: Bedeutende gesättigte und ungesättigte Fettsäuren

Systematischer Name nach IUPAC	Trivialname *	Formel	n-Kurzform
Hexadecansäure	Palmitinsäure	$C_{16}H_{32}O_2$	16:0
Octadecansäure	Stearinsäure	$C_{18}H_{36}O_2$	18:0
Octadec-(9Z)-ensäure	Ölsäure	$C_{18}H_{34}O_2$	18:1 n-9
Octadec-(9E)-ensäure	Elaidinsäure	$C_{18}H_{34}O_2$	18:1 n-9 t
Octadeca-(9Z,12Z)-diensäure	Linolsäure (LA)	$C_{18}H_{32}O_2$	18:2 n-6
Octadeca-(9Z,12Z,15Z)-triensäure	α -Linolensäure (ALA)	$C_{18}H_{30}O_2$	18:3 n-3
Octadeca-(6Z,9Z,12Z)-triensäure	γ -Linolensäure (GLA)	$C_{18}H_{30}O_2$	18:3 n-6
Eicosa-(8Z,11Z,14Z)-triensäure	Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA)	$C_{18}H_{34}O_2$	20:3 n-6
Eicosa-(5Z,8Z,11Z,14Z)-tetraensäure	Arachidonsäure (AA)	$C_{20}H_{32}O_2$	20:4 n-6
Eicosa-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-pentaensäure	Timnodonsäure (EPA)	$C_{20}H_{30}O_2$	20:5 n-3
Docosa-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-hexaensäure	Cervonsäure (DHA)	$C_{22}H_{30}O_2$	22:6 n-3

* Abkürzungen in Klammern werden häufig verwendet, t Transfettsäure, nach Fischer und Glomb (2015), modifiziert

2.1.7 Digestion und Absorption von Nahrungsfetten

Die Fettverdaulichkeit liegt bei Hunden und Katzen im Allgemeinen zwischen 85 % und 95 % und ist abhängig von dem Gesamtfettgehalt der Nahrung, den Fettquellen, deren Fettsäurezusammensetzung und weiterer Futtereigenschaften (James and Mc, 1950; Kane et al., 1981a; Hill et al., 2001; NRC, 2006). Katzen verfügen über eine besonders hohe Fetttoleranz von bis zu 64 % Fettanteil in der Nahrung (MacDonald and Rogers, 1984). Dabei werden verschiedene Fettquellen (Rinderfett, Sonnenblumenöl und Olivenöl) von jungen Katzen zu einem höheren Prozentsatz verdaut als von älteren Katzen und gesättigte Fettsäuren weisen unabhängig vom Alter der Tiere eine niedrigere Verdaulichkeit auf, wobei kurzkettige Fettsäuren leichter als langkettige Fettsäuren aufgenommen werden (Peachey et al., 1999).

Die Verdauung (Digestion) der Nahrungsfette, die hauptsächlich aus Triacylglycerinen mit langkettigen Fettsäuren bestehen, erfolgt überwiegend enzymatisch im Duodenum und wird als Lipolyse bezeichnet (Heinrich et al., 2014; Loeffler, 2015). Dabei werden die Lipide mit Hilfe der Gallensäuren zu kleinen Fetttröpfchen emulgiert und nachfolgend durch die Pankreaslipasen, unterstützt durch die Trypsin aktivierte Colipase und Esterasen, in freie Fettsäuren

und Monoacylglycerine gespalten (NRC, 2006; Heinrich et al., 2014). In geringem Umfang erfolgt eine Spaltung bereits mithilfe gastrischer Lipasen (Carriere et al., 1992; Descroix-Vagne et al., 1993; Nelson et al., 1977; Knospe and Plendl, 1997). Durch die Gallensäuren gestützte Mizellenbildung werden die ansonsten hydrophoben Spaltprodukte, wie langkettige Fettsäuren und Cholesterol, in Lösung gehalten, bis sie die Oberfläche des Darmepithels permeieren (Hofmann, 1963).

Die Absorption von Lipiden (lipophilen Substanzen unter 400 Da) erfolgt größtenteils über passive Diffusion (Heinrich et al., 2014). Kurzkettige Fettsäuren, die speziesabhängig verstärkt mikrobiell im Dickdarm oder bei Wiederkäuern im Pansen entstehen, gelangen über das venöse Blutgefäßsystem und über die *Vena portae* direkt in die Leber. Langkettige Fettsäuren und Monoacylglycerine werden in den Enterozyten des Dünndarms zu Triacylglycerinen resynthetisiert, nachfolgend mit einer Proteinhülle (Apolipoprotein) versehen und als Chylomikronen, die in geringen Mengen auch Phospholipide, Cholesterin und Cholesterinester enthalten, in die Lymphbahnen abgegeben. Über den Ductus thoracicus gelangen die Chylomikronen unter Umgehung der Leber in das venöse Blutgefäßsystem. Vorzugsweise in den Blutkapillaren des Fettgewebes und der Muskulatur werden die Triacylglycerine in den Chylomikronen durch Lipoproteinlipasen in Glycerin und Fettsäuren gespalten (Peterson et al., 1990). Die freien Fettsäuren gelangen mittels Carrier oder Diffusion in die Zellen, um nachfolgend als energiereiches Substrat abgebaut, zwischengespeichert oder, wieder in die Zirkulation gebracht, für die Biosynthese von Fettsäuren erneut zur Verfügung zu stehen (Heinrich et al., 2014). Die Reste der Chylomikronen binden in der Leber an spezielle Rezeptoren. Sie werden zu Glycerin und CoA-veresterten Fettsäuren hydrolysiert und über Oxidationsprozesse in den Lebermitochondrien direkt als Energiequelle genutzt oder erneut in Triacylglycerine und Low-Density-Lipoproteide eingebaut und als Energiereserve in periphere Gewebe geleitet (Hand et al., 2011).

Triacylglycerine mittelkettiger Fettsäuren (MCT), beispielsweise aus Kokosöl und Milchfett, werden im Darm schneller hydrolysiert und die Fettsäuren auch schneller absorbiert, als Triacylglycerine langkettiger Fettsäuren. An Albumin gebunden, gelangen sie als freie Fettsäuren für ihre weitere Umsetzung über die Portalvene direkt zur Leber (Hand et al., 2011). Durch diese Besonderheit werden MCTs bevorzugt bei Fettverdauungsstörungen und bei verschiedenen Epilepsieformen empfohlen (Sucher, 1986; Rutz et al., 2004; Law et al., 2015). Begrenzend wirken sich einigen Autoren nach die reduzierte Akzeptanz und die mögliche

Provokation einer IgE-vermittelten Futtermittelallergie aus (Macdonald et al., 1985; Khodoun et al., 2014).

2.1.8 Metabolismus der Fettsäuren

2.1.8.1 Fettsäurenabbau

Der Abbau der Fettsäuren in den Zellen mittels β -Oxidation wurde erstmals 1904 von Georg Franz Knoop nachgewiesen (Houten and Wanders, 2010) und durch Feodor Lynen Mitte des letzten Jahrhunderts weiter aufgeklärt (Lynen et al., 1952; Wakil, 1958). Obwohl die Fettsäurenverbrennung den höchsten physikalischen Brennwert erzielt (Loeffler, 2015), stellt sie nicht die effizienteste Form der Energiegewinnung dar (Ratnayake and Galli, 2009). Die mehrstufigen Reaktionen finden ausschließlich unter aeroben Bedingungen statt, insbesondere in den Mitochondrien der Leber- und Muskelzellen und sind ab einer Kettenlänge von 14 C-Atomen L-Carnitin abhängig (Loeffler, 2015). Langkettige Fettsäuren mit bis zu 22 Kohlenstoffatomen (Erucasäure), verzweigte und *trans*-Fettsäuren werden initial in den Peroxisomen bis zu einer Kettenlänge von sechs C-Atomen abgebaut und erst dann der vollständigen β -Oxidation in den Mitochondrien zugeführt (Heinrich et al., 2014). Lediglich das Zentralnervensystem, die Erythrozyten und die auf Glykolyse angewiesenen Zellen des Nierenmarks sind nicht zur β -Oxidation befähigt (Heinrich et al., 2014). Langkettige Fettsäuren werden im Allgemeinen langsamer abgebaut als mittel- oder kurzkettige Fettsäuren, ungesättigte Fettsäuren hingegen schneller als gesättigte (Ratnayake and Galli, 2009).

Für den oxidativen Abbau werden die Fettsäuren im Zytosol über eine Thioesterbindung mit Coenzym A (CoA) zu Acyl-CoA aktiviert und für die mitochondriale β -Oxidation anschließend mittels Carnitin-Carrier in die Mitochondrien transportiert. Der zyklische Fettsäurenabbau beinhaltet zwei Oxidationsreaktionen, eine Hydratisierung und eine thiolytische Abspaltung von Acetyl-CoA. Das Spaltprodukt Acetyl-CoA wird vollständig in den Citratzyklus zur weiteren Energiegewinnung eingespeist (Heinrich et al., 2014).

Für den Abbau der ungesättigten Fettsäuren bedarf es zusätzlicher Enzyme, da die Doppelbindungen in der Regel in *cis*-Position vorliegen, für die β -Oxidation jedoch eine *trans*-Position Voraussetzung ist. Hierfür lagern Isomerasen die Doppelbindung um, sodass eine *trans*-Position entsteht. Bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren erfolgt bei reaktionsbedingten *cis-trans*-Konfigurationen während des Abbaus zuerst eine

NADPH⁺ abhängige Reduktion der reaktionsnahen *trans*-Position in eine *cis*-Position, die nachfolgend durch die Isomerase um ein C-Atom in die reaktionsfähige *trans*-Konfigurationen vorgelagert wird (Heinrich et al., 2014).

2.1.8.2 Biosynthese der Fettsäuren

Der Auf- und Umbau gesättigter Fettsäuren, auch Biosynthese genannt, findet bei Säugetieren im Zytosol eukaryoter Zellen statt (Heinrich et al., 2014) und wurde von Wakil (1958), Feodor Lynen (1961) und Roy Vagelos (1964) aufgeklärt (Wakil et al., 1964; Numa et al., 1965). Ausgangssubstrat ist Acetyl-CoA, welches bevorzugt aus der Glykolyse und bei Substratknappheit auch aus dem Fettsäuren- oder Aminosäurenabbau stammt (Heinrich et al., 2014). Bei den biotinabhängigen Reaktionen wird Acetyl-CoA und (NADPH/H⁺) zu Malonyl-CoA carboxyliert, um nachfolgend jeweils ein Bruchstück mit zwei C-Atomen mithilfe der multifunktionellen Fettsäurensynthetase von Malonyl-CoA auf ein weiteres Acetyl-CoA zu übertragen. Bei den sich wiederholenden Reaktionsschritten entstehen gesättigte Fettsäuren wie die Palmitin- und Stearinsäure mit Kettenlängen bis zu 16 und 18 C-Atomen. Für die Verwendung der Fettsäuren im Stoffwechsel bedarf es einer Hydrolyse aus dem Enzymkomplex und einer ATP-abhängigen Aktivierung der Fettsäure zu der entsprechenden Acyl-CoA (Heinrich et al., 2014).

Die Biosynthese der ungesättigten und längerkettigen Fettsäuren mit 20 und mehr C-Atomen erfolgt mittels weiterer Moleküle Malonyl-CoA (und NADPH/H⁺), reaktionsspezifischer Desaturasen und Elongasen am endoplasmatischen Retikulum, in geringem Umfang auch in den Mitochondrien der Leber und in den Peroxisomen (Heinrich et al., 2014; Bond et al., 2015).

2.1.8.2.1 Langkettige Fettsäuren der n-3-, n-6- und n-9-Familien

Tierische Zellen verfügen über Δ^9 -, Δ^6 - und Δ^5 -Desaturasen, sodass bei der endogenen Biosynthese der Fettsäuren Doppelbindungen am 5., 6. und 9. C-Atom, ausgehend von der Carboxylgruppe, eingebaut werden können (Ziboh and Chapkin, 1988). Weiter entfernte Doppelbindungen, wie die der n-3- und n-6-Fettsäuren, können nicht erzeugt werden, weshalb die LA (18:2n-6) mit Doppelbindungen an der 9. und 12. Position als essenziell gilt (NRC, 2006). Zusätzliche Doppelbindungen können nur zwischen einer vorhandenen und der

Carboxylgruppe gebildet werden (Heinrich et al., 2014). Dagegen können alle mit dem Futter aufgenommen Fettsäuren und die endogen synthetisierten Fettsäurenketten durch Enzyme verlängert und bestehende Doppelbindungen gesättigt werden. Eine Einschränkung betrifft die Doppelbindungen nach dem 1., 3., 6. und 9. C-Atom. Eine Interkonversion einer n-3- zu n-6- oder n-9-Fettsäure ist dadurch nicht möglich (Hand et al., 2011). Insekten und Pflanzen weisen dagegen eine weitreichende Enzymaktivität auf und sind mittels Δ^{12} - und Δ^{15} -Desaturasen zur *de-novo*-Synthese mehrfach ungesättigter Fettsäuren befähigt (Bond et al., 2015) (Abb. 6).

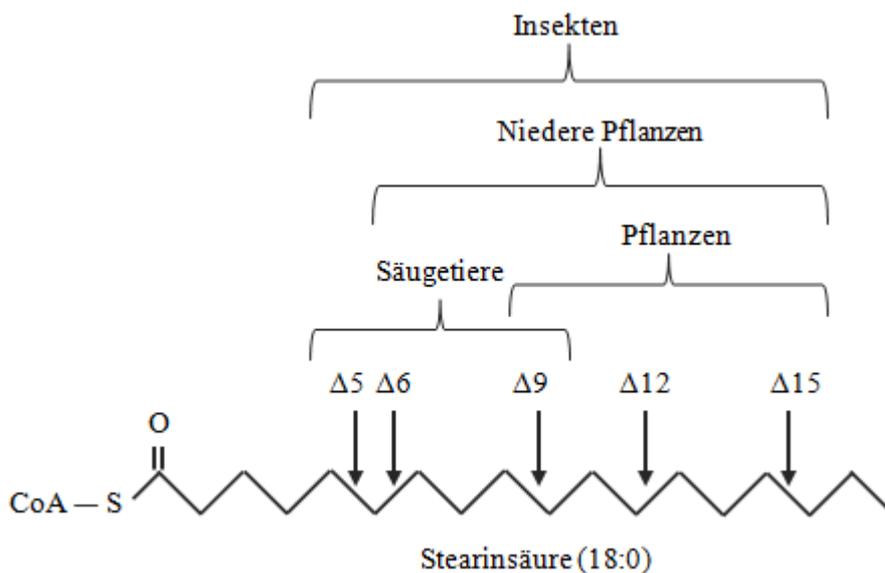


Abb. 6: Δ^n -Desaturasen der Säugetiere, Pflanzen, niederen Pflanzen und Insekten mit möglichen Positionen für Doppelbindungen am Beispiel der Stearinsäure, nach Bond et al. (2015), modifiziert

Δ^9 -Desaturasen sind substratspezifische Enzyme, die den Einbau der Doppelbindung nach dem 9. C-Atom der aktivierten Palmitin- und der Stearinsäure steuern. Die resultierenden, einfach ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure (*cis*- Δ^9 -Hexadecensäure oder 16:1n-7) und Ölsäure (*cis*- Δ^9 -Octadecensäure oder 18:1n-9) werden für den Einbau in Membranlipiden und Triacylglycerinen genutzt (Heinrich et al., 2014). Die Umwandlungsraten unterliegen nutritiven und hormonellen Regularien, wobei die verschiedenen Isoformen der Δ^9 -Desaturase eng mit dem Energiehaushalt, der Insulinsensitivität und der *de-novo*-Fettsynthese in der Leber und der Haut verknüpft sind (Bond et al., 2015). Bei kohlenhydratreicher und fettarmer Kost

werden die Enzyme (insulinabhängig) stärker aktiviert, sodass Palmitoleinsäure und Ölsäure vermehrt gebildet werden. Fettreiche Kost begrenzt die Synthese (NRC, 2006).

Im Stoffwechsel bedeutsam sind Δ^6 - und Δ^5 -Desaturasen. Sie sind besonders stark in der Leber konzentriert. Ihre bevorzugten Substrate sind die ungesättigten, essenziellen Fettsäuren Linolsäure (LA) und α -Linolensäure (ALA). Durch das wechselseitige Einführen zusätzlicher Doppelbindungen und der Verlängerung der Kohlenstoffketten durch reaktionsspezifische Elongasen und Malonyl-CoA entstehen die funktionellen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren der n-3- und n-6-Familien (Heinrich et al., 2014; Bond et al., 2015). Die Enzyme Δ^6 - und Δ^5 -Desaturase sind sowohl an der n-3- als auch an der n-6-Fettsäurensynthese beteiligt, sodass eine Substratkonkurrenz besteht (Holman, 1960) (Abb. 7).

Die Δ^6 -Desaturase-Aktivität stellt den ersten und auch limitierenden Schritt der Biosynthese langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren (LCPUFA) dar. Das Enzym entsättigt LA zu GLA und ALA zu Stearidonsäure (18:4n-3) (Abb. 7). Durch spezifische Elongasen können die Kohlenstoffketten dieser Fettsäuren um zwei weitere C-Atome am Carboxylende verlängert werden, so dass GLA zu DGLA und Stearidonsäure zu Eicosatetraensäure (20:4n-3) konvertieren. Mit der Δ^5 -Desaturase wird eine weitere Doppelbindung eingeführt, wodurch die n-6-Fettsäure AA und die n-3-Fettsäure EPA entstehen. Aus EPA wird durch erneute Kettenverlängerung DPA gebildet. Zur weiteren Umsetzung zu DHA sind zwei Wege bekannt, entweder über die Zwischenprodukte Tetracosapentaensäure (24:5n-3) und Tetracosahexaensäure (24:6n-3), welches mittels β -Oxidation zu DHA (22:6n-3) reduziert wird (Pereira et al., 2003) oder über Δ^4 -Desaturasen (Martinez et al., 2010) (Abb.7). Von den LCPUFAs besitzen vor allem AA, EPA, DPA und DHA bedeutende physiologische Funktionen (Hand et al., 2011).

Die Enzymaktivität der Desaturasen ist nicht in allen Geweben gleich. In einem Versuch mit radioaktiv markierten Fettsäuren wurde in Hautproben von Ratten und Meerschweinchen eine fehlende Konversion LA zu GLA und DGLA zu AA beobachtet (Chapkin and Ziboh, 1984). Demnach liegt in der Haut keine Δ^6 - und Δ^5 -Desaturasen-Aktivität vor und die in den Phospholipiden der *Epidermis* enthaltene AA und weitere, von diesen Enzymen synthetisierten Fettsäuren werden an anderer Stelle im Organismus gebildet und nachfolgend in die Haut transportiert (Chapkin and Ziboh, 1984; Ziboh and Chapkin, 1988).

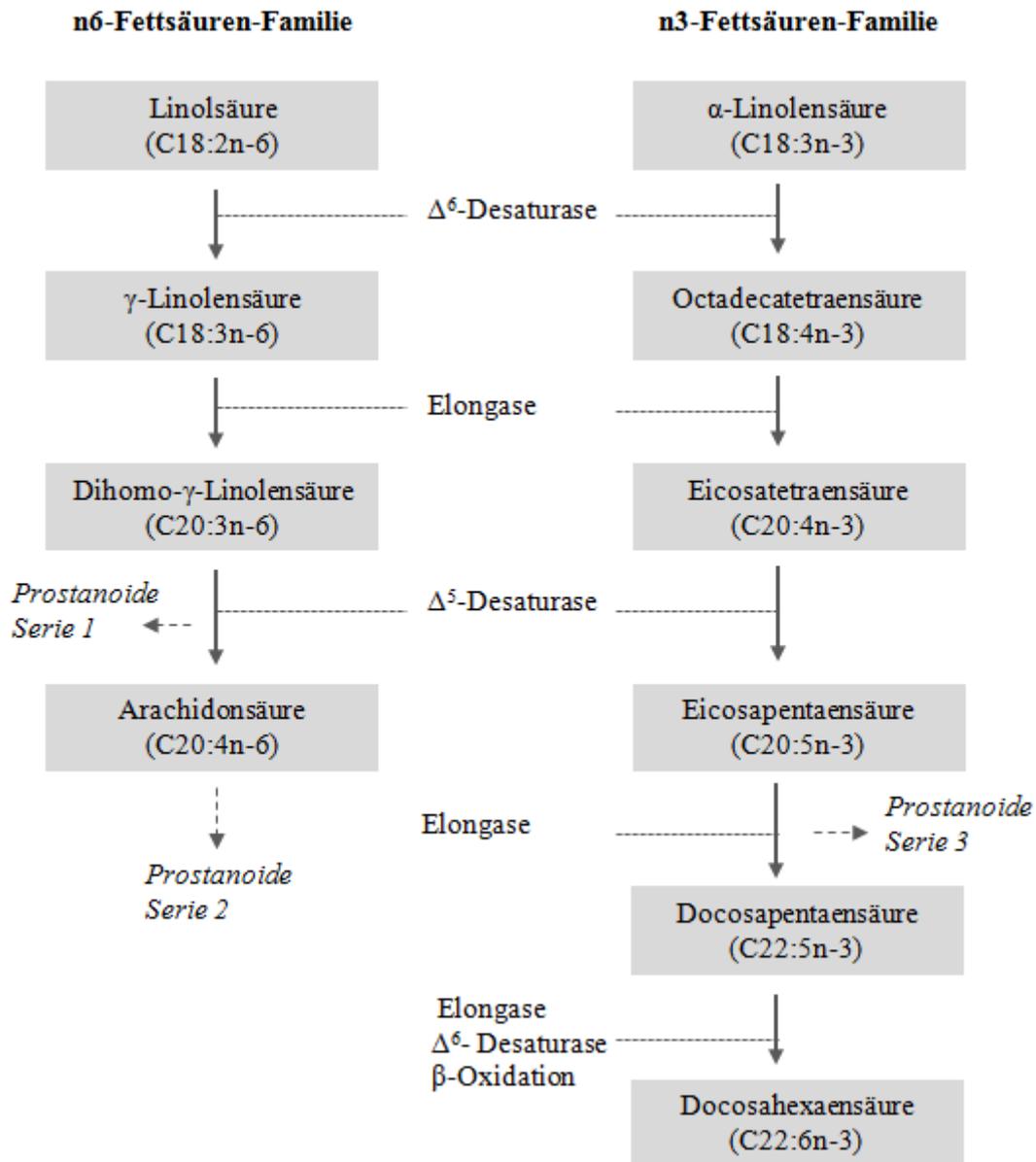


Abb. 7: Stoffwechsel der essenziellen, mehrfach ungesättigten n-6- und n-3-Fettsäuren, nach Zentek (2016), modifiziert

Bei unzureichender Aufnahme essenzieller Fettsäuren, insbesondere von LA, wird vermehrt *cis*- $\Delta^{5,8,11}$ -Eicosatriensäure (20:3n-9) gebildet, auch als Meadsche Säure bekannt. Sie gilt als die einzige *de-novo*-synthetisierte, mehrfach ungesättigte Fettsäure. Ihr erhöhtes Vorkommen, vor allem im Bindegewebe und weniger stark durchbluteten Geweben, dient als typischer Nachweis für einen Mangel an essenziellen Fettsäuren (Holman, 1960). Die Δ^6 -Desaturase synthetisiert beim Menschen aus Palmitinsäure (16:0) eine weitere Fettsäure, die Sapiensäure (16:1n-10). Sie ist besonders in den Talgdrüsen konzentriert (Bond et al., 2015).

2.1.8.3 Fettsäurenmetabolismus der Katze

Wie für Menschen, Hunde, Ratten und die meisten Säugetiere belegt (Holman, 1971), gilt LA auch für Katzen als essenziell (Rivers et al., 1975; MacDonald et al., 1983; NRC, 2006). Bei Hunden und anderen Spezies wird die Bildung höher ungesättigter Fettsäuren aus LA initial durch die Δ^6 -Desaturase reguliert (Dunbar and Bauer, 2002). Katzen weisen eine marginale Aktivität für dieses Enzym auf, wodurch nur geringe Mengen AA synthetisiert werden können (Rivers et al., 1975; Pawlosky et al., 1994). Folglich gilt AA für Katzen als essenziell. Außer bei den Hauskatzen wurde der Mangel an Δ^6 -Desaturase auch bei Löwen, *Panthera leo*, und Geparden, *Acinoyx jubatus*, dokumentiert (Davidson et al., 1986; Bauer, 1997).

Erste Nachweise zu dem Enzymmangel von Feliden gelangen durch eine Fütterungsstudie über 15 Monate bei sieben Jungkatzen (Rivers et al., 1975). Ihnen wurden zwei Diäten mit erhöhtem Gehalt von LA und ALA verabreicht, die jedoch kein tierisches Fett (AA) enthielten. Neben einem deutlichen Absinken der Arachidonsäurespiegel im Blutplasma zeigten die Tiere klinische Auffälligkeiten wie Teilnahmslosigkeit, trockenes Fell, starke Schuppenbildung, verzögertes Wachstum sowie Infekt- und Stressanfälligkeit. Histologisch ließen sich in der Leber Fettinfiltrationen und Parenchymveränderungen nachweisen. Die Katzen zeigten kein sexuelles Interesse. Bei den Katern (n=3) waren unterentwickelte Hoden auffällig und bei den weiblichen Tieren (n=4) wies der Vaginalabstrich auf ein fehlendes Zyklusgeschehen hin. Die Untersucher schlossen daraus, dass bei Katzen die Δ^6 - und Δ^5 -Desaturasen zur Bildung der AA fehlen. Unabhängig der nutritiv zugeführten Mengen von LA und ALA benötigen Katzen demnach eine bedarfsdeckende Versorgung mit allen essenziellen Fettsäuren der n-3- und n-6-Familien, da aufgrund des nachgewiesenen Enzymmangels keine ausreichende Konversion zu den höher ungesättigten Fettsäuren besteht (Rivers et al., 1975).

Weiterführende Untersuchungen bestätigten, dass Katzen keine signifikante Δ^6 -Desaturase-Aktivität aufweisen, jedoch über Δ^5 - und Δ^8 -Desaturasen verfügen, die einen alternativen Syntheseweg der AA zulassen (Sinclair et al., 1979) (Abb. 8). Eine LA-reiche Fütterung vermag bei Katzen die Arachidonsäurespiegel in Plasma und Leber annähernd auf einem Normalniveau zu halten (MacDonald et al., 1983). Damit schien bewiesen, dass Katzen zumindest in gewissen Grenzen AA aus LA über den oben beschriebenen Weg synthetisieren können, sofern die Nahrung keine Arachidonsäurequellen enthält.

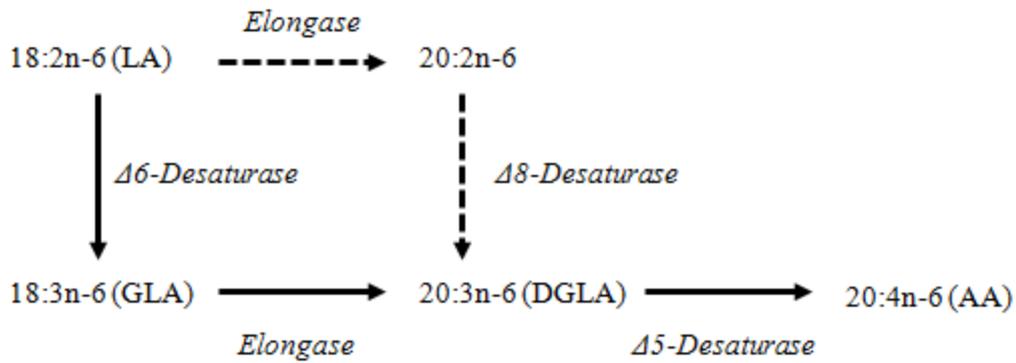


Abb. 8: Syntheseoptionen der Arachidonsäure (AA) aus Linolsäure (LA) bei Katzen, alternativer Syntheseweg mit unterbrochenen Linien dargestellt, nach Bauer (2008), modifiziert

Bei unzureichender Zufuhr von LA (Fütterung hydrierten Rindertalgs als einzige Fettquelle) sind erhöhte Gehalte von Maedscher Säure (20:3n-9) im Plasma und den Erythrozytenmembranen messbar (MacDonald et al., 1983). Demnach sind auch Katzen zur teilweisen Synthese mehrfach ungesättigter Fettsäuren aus 18-Kohlenstoff-Vorstufen fähig. Jüngeren Untersuchungen zufolge besteht bei LA-reicher Fütterung ein weiterer Syntheseweg, bei dem 18:2n-6 durch die Δ^5 -Desaturase-Aktivität und anschließender Kettenverlängerung durch eine *Elongase* zu $\Delta^{7,11,14}$ -Eicosatriensäure, einer weiteren 20:3n-6-Fettsäure, konvertiert wird (Trevizan et al., 2012). Über die Bedeutung dieser katzenspezifischen Fettsäure ist bisher noch nicht viel bekannt.

Der Nachweis einer einträglichen, wenn auch nicht sehr hohen Δ^6 -Desaturase-Aktivität gelang mittels Isotopentechnik, Gaschromatographie und Massenspektrometrie (Pawlosky et al., 1994). In dem Versuch wurden in der Leber und im Gehirn der Katzen geringe Mengen an höher ungesättigter Fettsäuren der n-3- und n-6-Familie aus Deuterium-markierter LA und ALA synthetisiert, sofern die Nahrung keine entsprechenden Quellen enthielt. Ferner wurde beobachtet, dass DHA nur im Nervengewebe, nicht aber in der Leber, aus ihrer Vorstufe, der DPA (22:5n-3) gebildet wurde. Damit schienen beide Synthesewege der n-3- und n-6-Fettsäurenfamilien für die Katze als bewiesen (Pawlosky et al., 1994).

Die begrenzte Kapazität zur Bildung langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren warf die Frage auf, ob die synthetisierten Mengen in allen Lebensphasen bedarfsdeckend sind. Studien zur Absicherung der Reproduktionsleistung belegten in diesem Zusammenhang, dass eine defizitäre Zufuhr von LA zu einer Hodendegeneration bei den Katern führt. Ausreichende Linolsäuregehalte induzieren dagegen adäquate Arachidonsäurespiegel in den Phospholipiden des Hodengewebes und sichern damit eine funktionelle Spermatogenese (MacDonald et al.,

1984c). Weibliche Katzen sind dagegen auf eine diätetische Versorgung mit LA und AA angewiesen, um eine Trächtigkeit aufrecht zu erhalten und vitale Kitten auszutragen (MacDonald et al., 1984c; Pawlosky and Salem, 1996; Morris, 2004). Ebenso bedarf es in der Wachstumsphase einer ausreichenden Aufnahme von LA und AA, da die Δ^6 -Desaturase in den frühen Entwicklungsphasen noch nicht die Aktivität adulter Katzen aufweist. Dieses Phänomen wurde auch für andere Säugetierspezies dokumentiert (Pawlosky et al., 1994; Waldron et al., 1998). Weiterhin werden die LCPUFAs DHA und ALA während der Wachstumsphasen für Kitten empfohlen, da diese Fettsäuren eine bedeutende Rolle in der Gehirnentwicklung und der Netzhaut übernehmen (Uauy and Mena, 2001; NRC, 2006; Hand et al., 2011). Eine Darstellung der für Katzen als essenziell und bedingt essenziell anzusehenden Fettsäuren während der einzelnen Lebensphasen erfolgt in Abbildung 9.

Fettsäuren	Abkürzung	Katzen		
		Wachstum	Adult	Trächtigkeit/Laktation
<i>Omega-6</i>				
Linolsäure	LA	x	x	x
Arachidonsäure	AA	c	—	c
<i>Omega-3</i>				
α -Linolensäure	ALA	Rec ^b	—	Rec ^b
Eicosapentaensäure	EPA ^c	—	—	—
Docosahexaensäure	DHA ^c	c	Rec ^b	C

Abb. 9: Essenzielle und bedingt essenzielle Fettsäuren für Katzen, bezogen auf die Lebensphasen, nach Bauer (2008), modifiziert, Legende: x essenziell, c bedingt essenziell, Rec^b empfohlen, aber nicht in den Bedarfswerten des NRC 2006 erfasst

2.2 Klinische Bedeutung und Wirkung der n-3- und n-6-Fettsäuren

Aufgrund ihrer fehlenden oder marginalen Biosynthese besitzen die Fettsäuren der n-3- und n-6-Familien eine besondere Bedeutung in der Ernährung und der Beeinflussung von Stoffwechselfvorgängen (Hand et al., 2003; NRC, 2006). Neben einer bedarfsdeckenden Versorgung mit essenziellen Fettsäuren in Mangelsituationen, erfolgt der klinische Einsatz bei

Hunden und Katzen besonders bei entzündlichen, dermatologischen Erkrankungen und bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankung wie der Arthritis (Hand et al., 2003).

Entzündungen und Hauterkrankungen mit allergischem Hintergrund sind zum Teil auf einen gestörten Fettstoffwechsel und eine unangepasste Eicosanoidsynthese zurückzuführen (White, 1993; Hand et al., 2011). Die Haut weist einen Mangel an Δ^6 - und Δ^5 -Desaturasen auf und ist damit unfähig, AA aus LA und EPA aus ALA zu synthetisieren (Chapkin and Ziboh, 1984; Ziboh and Chapkin, 1988). Eine Konversion konnte lediglich für GLA zu DGLA und für EPA zu DHA beobachtet werden (Campbell, 1990). AA wird demzufolge in anderen Körperregionen, insbesondere der Leber, synthetisiert und nachfolgend in die Haut integriert (Wright, 1991). Ebenso kann ALA nur in anderen Körperregionen als der Haut weiter zu EPA und DHA konvertiert werden (Campbell and Roudebush, 1995). EPA, DHA und DGLA, das Konversionsprodukt von GLA, können in der Haut entzündungslindernd wirken, indem sie in der kutanen Zellmembran mit AA um die Enzyme konkurrieren und folglich mehr antiinflammatorisch wirkenden Eicosanoide gebildet werden (White, 1993). Ein Grund für die Verabreichung von GLA bei entzündlichen Hauterkrankungen ist deren schnelle Aufnahme in die Haut und rasche Konversion zu DGLA (Horrobin, 1992). Über DGLA entsteht ein höherer Anteil der entzündungshemmenden PGE₁ (COX) und 15-HETrE (LOX) (Manku et al., 1982; Chung et al., 2002; Hand et al., 2011)

Untersuchungen an Menschen lassen vermuten, dass bei atopischer Dermatitis die Δ^6 -Desaturase-Aktivität reduziert ist und die Umwandlung von ALA zu EPA und DHA bei Atopikern verringert (Manku et al., 1988). Nach einer Studie an atopischen Hunden lag bei diesen ebenfalls ein veränderter Fettsäurenstoffwechsel vor (Scott et al., 1997). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass der Lipidgehalt, genauer, der Gehalt an Ceramidklassen I und IX des *Stratum corneum* atopischer Hunde verringert ist (Reiter et al., 2009) und dies eine Störung der Hautbarriere nach sich zieht (Hightower et al., 2010). So zielt die Fettsäuretherapie der caninen atopischen Dermatitis (CAD), die topisch und systemisch erfolgen kann, auf drei wesentliche Ansatzpunkte ab (Blaskovic, 2012): Verbesserung der Hautbarriere durch den Einbau von EFA in die Ceramide (Tretter and Mueller, 2011), Beeinflussung der Entzündungsmediatoren durch EFAs, die weniger entzündungsfördernde Eicosanoide stimulieren (Ziboh and Chapkin, 1988) und Immunmodulation, die zu reduzierter Proliferation mononukleärer Zellen im peripheren Blut führt (Stehle, 2008).

In Hinsicht der vielfältigen funktionellen Effekte und der bestehenden Substratkonkurrenz im Stoffwechsel wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um Empfehlungen für die

diätetische Versorgung zu geben. In der Dermatologie werden Fettsäuren sehr häufig in einem Verhältnis von n-6 zu n-3 von 5 : 1 angewandt (Stehle, 2008). Die Empfehlung beruht auf einer Untersuchung an Hunden, bei der mit diesem Verhältnis eine starke Inhibierung der LTB₄-Produktion in neutrophilen Granulozyten festgestellt und 30 bis 33 % weniger LTB₄, jedoch 370 bis 500 % mehr LTB₅ synthetisiert wurde (Vaughn et al., 1994). Hohe Gehalte der n-6-Fettsäure LA beeinflussen die Synthese der LCPUFAs weitaus mehr, als es durch gleiche Anteile von ALA, einer n-3-Fettsäure, der Fall wäre (Dunbar and Bauer, 2002). Zudem gilt, dass langkettige Fettsäuren in der Eicosanoidsynthese potenter sind als ihre Ausgangssubstrate LA und ALA, sodass beispielsweise höhere Mengen von ALA aufzuwenden sind als an EPA, um den gleichen Eicosanoideffekt zu erzielen (NRC, 2006). Aber nicht nur die Umwandlungsraten sind von Bedeutung. Fast jede der funktionellen Fettsäuren der n-3- und n-6-Familie hat differente metabolische Effekte in Plasma und Gewebe (Vaughn et al., 1994; Waldron, 1999; Rees, 2001). Eine allgemeine Verhältnisempfehlung der n-6- zu n-3-Fettsäurefamilien wird daher eher abgelehnt und vielmehr eine separate Betrachtung der Fettsäuren vorgeschlagen (NRC, 2006).

2.2.1 Fettsäuren und die Hautbarriere

Die Haut bildet eine lebenswichtige Barriere zur Außenwelt, gestützt durch das Hautimmunsystem und ihren mehrschichtigen Aufbau (*Integumentum commune*). Die Schichten der äußeren Haut werden in *Epidermis* (Oberhaut), *Dermis* (Lederhaut) und *Subkutis* (Unterhaut) unterteilt, wobei das Ausmaß und die Schichtdicke je nach Körperregion und Spezies variieren können (Gruber and Schmuth, 2014). Dabei weist die behaarte Haut von Hunden und Katzen nur eine Dicke von etwa 0,1 bis 0,5 mm auf (Salomon, 2014).

Die *Epidermis*, als äußerste Schicht, übernimmt den wesentlichen Teil der Barrierefunktion, insbesondere den Schutz vor Austrocknung sowie vor dem Eindringen von Mikroorganismen und Fremdstoffen. Sie besitzt ein hohes Regenerationsvermögen und besteht von *basal* nach *apikal* aus einem mehrschichtigen, zur Oberfläche verhornenden Plattenepithel (Loeffler, 2015). Charakteristische Schichten sind das der Lederhaut aufliegende *Stratum basale* (Basalschicht), das nach *apikal* folgende *Stratum spinosum* (Stachelzellschicht), das *Stratum granulosum* (Körnerzellschicht), das bei einigen Spezies vorkommende *Stratum lucidum* (Glanzschicht) und das *Stratum corneum* (Hornschicht) (Loeffler, 2015). Die letztgenannte Schicht reguliert mit der lipidreichen Extrazellulärmatrix maßgeblich die Verdunstung von

Körperwasser über die Haut, welche als transepidermaler Wasserverlust (TEWL) gemessen werden kann und als wichtiger Parameter der Hautbarriere gilt (Gruber and Schmuth, 2014; Momota et al., 2016) (Abb. 10)

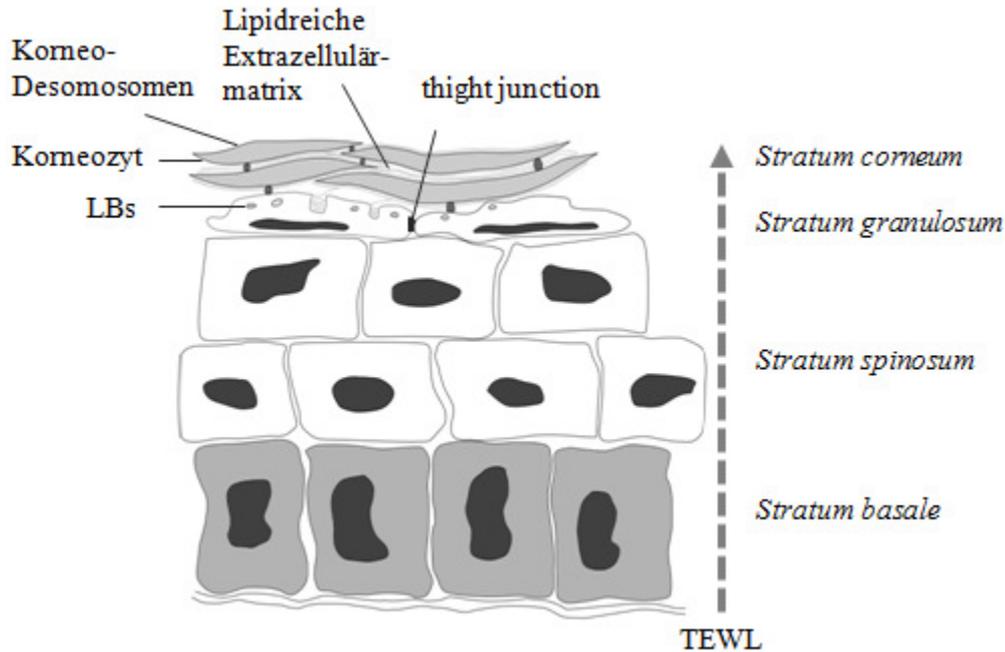


Abb. 10: Differenzierung der Epidermiszellen, beginnend im *Stratum basale* nach apikal zum *Stratum corneum*, mit äußerer Hautbarriere, nach Gillespie (2015), modifiziert

Legende: TEWL transepidermaler Wasserverlust, LBs Lamellarkörperchen

Die Differenzierung der im *Stratum basale* gebildeten, kernhaltigen Keratinozyten hin zu den kernlosen, verhornten und abgeflachten Korneozyten im *Stratum corneum* an der Oberfläche ist genetisch fixiert und dauert bei gesunder Hundehaut sieben (nach Scheren) bis 21 Tage, wobei für Katzen eine ähnliche Transitzeit angenommen wird (Lutz et al., 2015). Die Epidermiszellen durchlaufen dabei die Prozesse der Keratinisierung, der Verhornung und der Abschilferung (Desquamation). Die vollends mit Keratin gefüllten Korneozyten bilden mit der lamellenförmigen Extrazellulärsubstanz und den Korneodesmosomen eine ziegelmauerartige Barrierestruktur gegenüber der Außenwelt. Während die Korneozyten und Korneodesmosomen die mechanische und chemische Stabilität gewähren, stellt die umgebende, lipidreiche Matrix eine nur schwer zu überwindende Permeabilitätsbarriere für eindringende Stoffe und Mikroorganismen dar. Neben den zahlreichen Keratinozyten (90 %) enthält die *Epidermis* geringe Anteile an Melanozyten (pigmentbildende Zellen),

Merkelzellen (Mechanorezeptoren) und Langerhans-Zellen (Immunzellen) (Mangelsdorf, 2006). Keratinozyten sind durch alle Schichten hindurch fest über Desmosomen verbunden, im *Stratum granulosum* durch sogenannte „tight junctions“, denen eine adhäsive Versiegelungsfunktion zukommt (Gruber and Schmuth, 2014).

Die Extrazellulärmatrix besteht aus Barrierelipiden, die aus membrangebundenen Phospho- und Glykolipiden der Keratinozyten hervorgehen (Elias, 1981) und lamellenartig zwischen den Korneozyten der Hornschicht eingebettet sind. Die Lipide werden vorrangig im *Stratum spinosum* in Lamellarkörperchen (auch Odland-Körperchen) angereichert und im *Stratum granulosum* in den Interzellulärraum exozytiert (Gruber and Schmuth, 2014). Über enzymatisch induzierte Reifungsphasen entstehen die funktionsfähigen Lipide des *Stratum corneums*. Sie sind in ihrer Zusammensetzung gegenüber anderen Membranen einzigartig und enthalten vor allem Ceramide (45 bis 50 %), Cholesterol (25 %), freie Fettsäuren (10 bis 15 %) und 5 % weitere Lipide, von denen Cholesterolsulfat dominiert (Madison, 2003). Die Ceramide liegen dabei in gestapelten Doppelschichten und gespreizter Kettenformation vor, an deren Sphingosinteil Cholesterinmoleküle und an deren Ceramid-Fettsäure-Enden freie Fettsäuren angelagert sind (Iwai et al., 2012). Es besteht die Annahme, dass die Präsenz von LA ausschlaggebend für die physiologische Bildung der Granula und die Anordnung funktionsfähiger Lamellen ist (Wright, 1991; Müller, 2015). Barrierelipide sind verformbar und lokal gefaltet, wobei die Faltenanzahl indirekt mit der Hydratation der Hornschicht zusammenhängt (Gruber and Schmuth, 2014). Bei einem Mangel an essenziellen Fettsäuren wird das der LA am ähnlichsten aufgebaute Analogon, die Ölsäure (C18:1n-9), eingebaut. Hieraus können keine funktionellen, lamellären Granula und keine effiziente Hautbarriere gegen Feuchtigkeitsverlust aufgebaut werden (Elias and Brown, 1978).

Der Lipidgehalt der *Epidermis* weist speziesabhängige Unterschiede auf. Mangelsdorf (2006) belegte für die Hornschicht des Schweines einen Gehalt von 13 % der Trockenmasse, hingegen lagen die Werte bei Katzen bei 33 %, beim Hund bei 24 % und beim Kaninchen bei 21 %. Zudem zeigte sich bei den vier Spezies eine differente Lipidzusammensetzung, insbesondere der Ceramidfraktionen. Bei den Katzen dieser Studie wies das *Stratum corneum* durchschnittlich 1,08 % Cholesterol, 11,42 % Cholesterolester, 1,02 % Fettsäuren, 1,5 % Triglyceride und 1,72 % Ceramide auf. Dagegen überwogen bei Hunden die Triglyceride (3,44 %). Ferner wurde eine direkte, positive Korrelation zwischen einem engen Cholesterol/Ceramid-Verhältnis, wie es beim Kaninchen (1,32:1) und Katzen (1,59:1) der Fall war, und einem erhöhten TEWL, sowie gleichsam reduzierter Barrierefunktion verzeichnet

(Mangelsdorf, 2006). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die epidermale Lipidsynthese bei experimenteller Zerstörung der Permeabilitätsbarriere und erhöhtem TEWL zunimmt, wobei die Beobachtung auf Rückschluss einer gesteigerten Anzahl und Aktivität der Lamellarkörperchen beruhte (Grubauer et al., 1989; Holleran et al., 1997). Eine Delipidisierung der *Epidermis*, experimentell durch Lösungsmittel provozierbar, hat einen Anstieg der Diffusionsrate um das bis zu 100fache zur Folge (Mangelsdorf, 2006). Nach Behandlung der Hautoberfläche von Nacktmäusen mit Aceton nahm der Grad der Barriestörung proportional zum Gehalt der extrahierten Lipide zu, wobei gleichzeitig ein genereller Anstieg der Sterol- und Fettsäurebiosynthese zu beobachten war (Grubauer et al., 1989; Mangelsdorf, 2006). Zudem ergaben Untersuchungen zur Diffusionsrate verschiedener Körperebenen beim Menschen eine umgekehrte Proportionalität zum Lipidgewicht des *Stratum corneum*s der betreffenden Regionen (Elias, 1981).

Bei Säugetieren dominiert die LA mit etwa 55 % als die am höchsten konzentrierte, mehrfach ungesättigte Fettsäure der Ceramide (Abraham et al., 1985; Ziboh and Miller, 1990; Wright, 1991; Feingold, 2007). Die Lipidzusammensetzung der Hornschicht und die Relation der Einzelkomponenten stehen in engem Zusammenhang mit der Funktionalität der Hautbarriere und bedingen eine ausreichende Aufnahme von LA als essenzielle Fettsäure. Ein Mangel an EFA in der Nahrung führt zu einem Funktionsverlust der epidermalen Barriere (Basnayake and Sinclair, 1954; Hartop and Prottey, 1976; Wright, 1991), der sich histologisch als epidermale Hyperproliferation, Akanthose und Hypergranulose präsentiert (Chapkin et al., 1987). Ein klinisch manifester Fettsäurenmangel und damit verbundene Störungen wurden nach einer früheren Dokumentation nur selten in der normalen Praxis gesehen, äußerten sich jedoch bei experimentellen Tierversuchen durch dünner werdendes Fell, raue und schuppige Haut, Farbveränderungen, Hypertrophie der Talgdrüsen, erhöhte Viskosität des Sebums, erhöhte Fragilität und leichtere Ruptur der kapillären Hautgefäße, gestörte Wundheilung und einen erhöhten TEWL (Horrobin, 1989).

In diesem Zusammenhang ließ sich der erhöhte TEWL bei EFA-defizienten Ratten durch kutane Applikation von LA und GLA reduzieren, was darauf hindeutete, dass die Fettsäuren in der Haut metabolisiert und in komplexe Lipide eingebaut wurden (Hartop and Prottey, 1976). AA, aber auch DGLA und ALA hatten in diesem Versuch keinen Einfluss auf den TEWL, wenngleich diese Fettsäuren ebenfalls eingebaut wurden. Die LA-Zufuhr kann demnach sowohl systemisch als auch topisch erfolgen, um eine gestörte Hautbarriere, Hautdefekte oder eine dysreguläre Differenzierung wiederherzustellen (Elias et al., 1980).

Fraglich war, ob der Effekt durch Prostaglandin vermittelt wurde oder eine direkte Wirkung der LA darstellte. Dazu erhielten Nagergruppen in einem weiteren Versuch (Elias et al., 1980) Indometacin, einen Cyclooxygenaseinhibitor, Tetronsäure (tetrionic acid, TYA), ein nicht metabolisierbares Fettsäureanalog der AA oder beides, um die Synthese von Prostaglandin E₂ zu hemmen. Im Ergebnis zeigte sich bei den Versuchsgruppen nach LA-Zufuhr eine rasche Wiederherstellung der Barrierefunktion, trotz der kontrollierten Blockade der Prostaglandinsynthese. Damit kommt LA eine direkte Wirkung in der epidermalen Permeabilitätsbarriere zu, unabhängig vom Prostaglandinmetabolismus (Elias et al., 1980). In einer cross-over-Fütterungsstudie zum Einfluss von n-3-Fettsäuren aus Menhadenfischöl im Vergleich zu n-6-Fettsäuren aus Nachtkerzenöl bei EFA-defizienten Meerschweinchen zeigte sich nur bei Nachtkerzenöl mit LA und GLA eine Abnahme der epidermalen Hyperproliferation. Fischöl, welches reich an EPA und DHA ist, brachte keine Reduzierung der EFA-Mangel-Symptomatik (Chapkin et al., 1987) und unterstrich damit die Essenzialität von LA. In einem weiteren Versuch wurde der Effekt der topischen Applikation von DHA und 15-HETrE, ein 15-Lipoxygenase-Metabolit von DGLA, bei experimentell hyperproliferierter Meerschweinchenhaut untersucht. DHA führte bei normaler Meerschweinchenhaut zu schwerer Hyperplasie und zeitabhängig zur Unterdrückung des Transkriptionsfaktors AP-1. Die Behandlung mit 15-HETrE konnte die durch DHA induzierten Prozesse umkehren. Dies zeigte, dass die antiproliferative Wirkung von 15-HETrE zumindest teilweise über die Modulation von AP-1 und der Apoptose erfolgen kann, was ein entscheidendes Kriterium in der regulären Gewebe- und Zelldifferenzierung darstellt (Xi et al., 2000).

2.2.2 Fettsäuren und die Zellmembran

Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren sind bedeutende Bestandteile der Phospholipid-Doppelschicht tierischer und pflanzlicher Zellmembranen und der Membranen von Zellorganellen. Phospholipide, Cholesterin und Proteine sind, ähnlich wie in einem Sandwich, zwischen den Membranoberflächen angeordnet (Spector and Yorek, 1985). Zudem sind Cholin, Ethanolamin, Serin und Inositol als polare Anteile der verschiedenen Glykophospholipidklassen an den Oberflächen der Membrane lokalisiert (Stehle, 2008). In funktionellen Geweben wie dem Fettgewebe, dem metabolisch aktiven Lebergewebe, dem mechanisch beanspruchtem Muskelgewebe und dem für die Exkretion zuständigen Nierengewebe dominieren n-6-Fettsäuren (Gurr and Harwood, 1991). Andere spezialisierte Gewebe

enthalten vermehrt langkettige n-3- und n-6-Fettsäuren mit fünf und sechs Doppelbindungen (LCPUFA) und mit höheren n-3-Anteilen. Dazu gehören das Reproduktionsgewebe, neurologisches Gewebe wie das Myelin, die ionenundurchlässige Isolationsmembran, und die Segmentzellmembranen der Stabzellen des Auges (Tinoco, 1982; Gurr and Harwood, 1991). Entgegen den genetisch determinierten Proteinbestandteilen weisen die Fettsäurezusammensetzungen der Zellmembranen eine diätetische Abhängigkeit auf (Gurr and Harwood, 1991; Campbell and Dorn, 1992; Simopoulos, 2002). In Studien an Meerschweinchen, Ratten und Menschen konnte gezeigt werden, dass epidermale Mikrosomen infolge des Enzymmangels an Δ^6 -Desaturase in der Haut LA nicht zu AA konvertieren (Chapkin and Ziboh, 1984). Es ist allgemein bekannt, dass AA vorzugsweise in der Leber synthetisiert und über Lipoproteine in die Gewebe transportiert wird. Für Hunde und Katzen liegen dazu bisher keine Studien vor, jedoch wird von einigen Autoren angenommen, dass auch beim Hund eine begrenzte Bildungsrate für AA in der Haut vorliegt (NRC, 2006). Gleichwohl beträgt der AA-Anteil vom Gesamtfettsäuregehalt der Phospholipide der Haut beim Hund 14 % (Taugbol et al., 1998). Die Freisetzung von AA aus den Gewebezellen (Keratinozyten, Neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Makrophagen, Gefäßendothelzellen, Mastzellen, Fibroblasten) stellt in der Hautgesundheit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Eicosanoidsynthese und anschließender physiologischer Reaktionen dar (NRC, 2006).

Aufgrund ihrer Kettenlänge, sowie der Anzahl und der Position ihrer Doppelbindungen besitzen Fettsäuren, neben ihres Einflusses auf die Phospholipidzusammensetzung und die Eicosanoidsynthese, einen entscheidenden Einfluss auf die Fluidität der Membranen (Stubbs and Smith, 1984; Roth and Kirchgessner, 1992), aber auch auf Enzymaktivitäten (Engelhard et al., 1976; Tesoriere et al., 1988) und in der *Epidermis* auf den transepidermalen Wasserverlust (Prottey, 1977; Elias et al., 1980; Wertz and Downing, 1982). In diesem Zusammenhang wurden die Fettsäurezusammensetzungen in Erythrozytenmembranen und im Plasma von atopischen und gesunden Hunden verglichen (Zimmermann, 2005). Erythrozyten eignen sich aufgrund ihrer begrenzten Lebensdauer (Hunde 120 Tage, Katzen 70 Tage) und des eingeschränkten Metabolismus besonders zur Untersuchung diätetischer, endokriner und umweltbedingter Einflüsse. Da zugrundeliegende Plasmaphospholipide hauptsächlich in der Leber gebildet werden, widerspiegeln sie den Fettsäurenmetabolismus der Hepatozyten perfekt (Zimmermann, 2005). Die Erythrozytenmembranen atopischer Hunde wiesen in dieser Studie geringe Gehalte von AA, GLA und EPA und anteilig höhere Konzentrationen

von DGLA auf als bei hautgesunden Hunden. Im Plasma wurde diese Veränderungen nicht beobachtet und ein gegenüber gesunden Hunden verringerter DGLA-Gehalt verzeichnet. Die Ergebnisse reflektieren den gestörten Fettsäurenmetabolismus atopischer Hunde mit verringerter Δ^6 - und Δ^5 -Desaturaseaktivität und erklären die in verschiedenen Studien erzielten positiven Effekte diätetisch zugeführter n-3- und n-6-Fettsäuren (Zimmermann, 2005). In einer weiteren Studie wurde der direkte Einfluss verschiedener PUFA-Supplementierungen auf die Lipidzusammensetzung caniner Mastzellmembranen und auf die resultierende Enzymaktivität der Phospholipase D dokumentiert. Dabei reduzierten LA, ALA, EPA und DHA die Sekretion von Entzündungsmediatoren, während AA deren Freisetzung aus den Mastzellen förderte (Basiouni, 2013). Zudem können Fettsäuren durch die Beeinflussung der Eicosanoidsynthese direkt oder indirekt die Synthese von Zytokinen steuern (Meydani et al., 1991; Kearns et al., 1999; Bhattacharya et al., 2007). Obwohl die Gehalte an EPA und DHA in den Phospholipiden der Haut gering sind (Gil, 2002) und einem Bericht von Ziboh et al. (2000) normalerweise nicht in der *Epidermis* vorkommen, kann eine Supplementierung mit EPA und DHA durch Fischöl die Anteile dieser Fettsäuren in den epidermalen Phospholipiden steigern (Ziboh and Miller, 1990). Die resultierenden Metabolite 15-HEPE und 17-HoDHE (17-Hydroxydocosahexaensäure) hemmen die Bildung von LTB_4 in den neutrophilen Granulozyten. Demnach kann Fischöl als mögliche Monotherapie oder Zusatzbehandlung von entzündlichen Hauterkrankungen eingesetzt werden (Ziboh et al., 2000). Ebenso führte die Fütterung GLA-reicher Pflanzenöle (Borretsch- und Nachtkerzenöl) bei Meerschweinchen nach provoziertes, durch LA-Mangel ausgelöstes Hyperproliferation der *Epidermis* zur Remission der Hautveränderung und zu erhöhten Gehalten von DGLA in den Phospholipiden, den Ceramiden, sowie zur verstärkten Bildung von 15-HETrE, einem antiproliferativem Metaboliten der DGLA (Chung et al., 2002). Die Effekte waren in dieser Studie bei der Fütterung von Borretschöl am stärksten zu verzeichnen.

2.2.3 Eicosanoide und ihre Bedeutung für Entzündungsvorgänge

Eicosanoide, auch als Lipidmediatoren bezeichnet, umfassen eine Gruppe immunregulatorischer Moleküle, die sehr kurzlebig sind und als Gewebshormone lokal an ihrem Bildungsort agieren (Gil, 2002). Zu ihnen gehören Prostaglandine (PGs), Leukotriene (LTs) und Thromboxane (TXs), aber auch Lipoxine, die Hydroperoxyeicosatetraensäure (HPETE) und die Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE) (Calder, 1998). Eicosanoide übernehmen eine

bedeutende Rolle in der Pathophysiologie entzündlicher Hauterkrankungen (Hand et al., 2003).

Die Eicosanoidsynthese erfolgt aus den Fettsäuren membranständiger Phospholipide, die durch Phospholipasen freigesetzt werden. Ausgangssubstrate sind AA, EPA und DGLA, wobei hauptsächlich AA aufgrund der bedeutsameren, biologischen Funktionen ihrer Metaboliten umgesetzt wird (Calder, 1998). Die Synthese der oxygenierten Fettsäurenderivate erfolgt durch drei Enzymsysteme: Cyclooxygenasen (COX) bilden Prostaglandine und Thromboxane, die Lipoxygenasen (LOX) dagegen Leukotriene und mittels der Cytochrom P450-Epoxygenase entstehen weitere Fettsäurenepoxide (Smith, 1989). In Abhängigkeit der in den Phospholipiden zur Verfügung stehenden Fettsäuren werden zum Teil gegensätzlich wirkende Lipidmediatoren produziert (Ziboh and Miller, 1990). Aus AA werden vorwiegend entzündungsfördernde Prostanoiden der Serie 2 (Prostaglandin E₂, Thromboxan A₂), Leukotrien B₄ und die Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE) gebildet. Aus DGLA werden dagegen die weniger entzündungsfördernden Mediatoren der Serie 1 (Prostaglandin E₁, Thromboxan A₁) synthetisiert und aus EPA diejenigen der Serie 3, ebenfalls mit entzündungsreduzierender Wirkung (Heinrich et al., 2014) (Abb.11, Tab. 3).

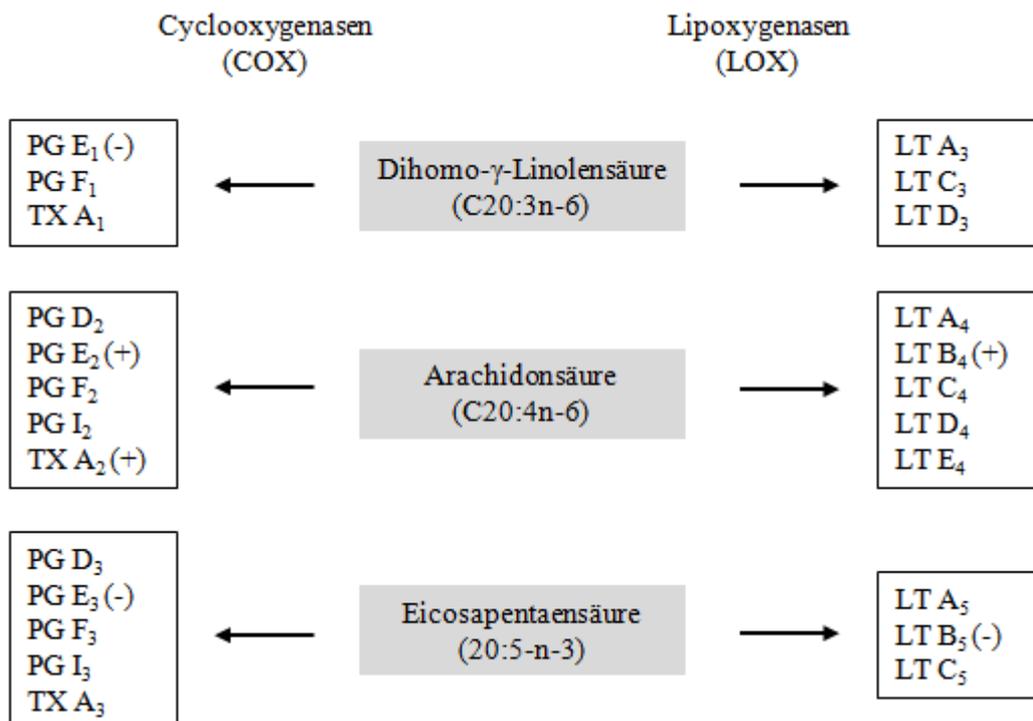


Abb. 11: Synthese der Eicosanoidmetaboliten aus DGLA, AA und EPA, nach Hand et al. (2011), modifiziert, Legende: PG Prostaglandin, LT Leukotrien, TX Thromboxan, (+) stark entzündungsfördernd, (-) weniger entzündungsfördernd

Die Syntheseschritte zur Bildung der Eicosanoide sind wie folgt: AA wird durch Phospholipase A₂ enzymatisch aus ihrer inaktiven Form als Bestandteil der Membranlipide in das aktive Arachidonat überführt. Mittels der Cyclooxygenase (COX)-Aktivität der Prostaglandin-H-Synthase (PGHS) wird Arachidonat unter Sauerstoffverbrauch im ersten Schritt zu Prostaglandin G₂ und nachfolgend mithilfe der Peroxidaseaktivität der PGHS zu Prostaglandin H₂ (PGH₂) katalysiert. PGH₂ gilt als Muttersubstanz der Prostaglandine D₂, E₂, F_{2α}, I₂ und des Thromboxans A₂, die durch Katalyse spezifischer Prostaglandinsynthesen entstehen (Heinrich et al., 2014). Die Prostaglandin-H-Synthase wird in ihrer Isoform PGHS₁ konstitutiv von vielen Zellen expremiert, die zweite Isoform PGHS₂ dagegen reguliert. Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 oder TNF-α verstärken die Enzymaktivität von PGHS₂, Glukokortikoide und antiinflammatorische Zytokine reprimieren sie (Heinrich et al., 2014).

Die Biosynthese der Leukotriene (LT) basiert ebenfalls auf AA als Ausgangssubstrat. Durch die 5-Lipoxygenase wird das Leukotrien A₄ gebildet und aus diesem durch weitere Syntheseschritte die Leukotriene B₄, C₄, D₄ und E₄ (Heinrich et al., 2014). LT gehören zu den Mediatoren der Entzündungsreaktionen, erhöhen die Kapillarpermeabilität und forcieren die Ödembildung. LTC₄, LTD₄ und LTE₄ wirken stark bronchokonstriktiv. LTC₄ spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Asthmaanfällen und ist etwa 100- bis 1000fach stärker wirksam als Histamin (Heinrich et al., 2014). LTB₄ zählt zu den wichtigsten Entzündungsmediatoren. In Hinsicht der geringen 5-Lipoxygenaseaktivität in der Haut, wird das in polymorphkernigen Leukozyten gebildete LTA₄ enzymatisch zu LTB₄ umgewandelt (Gil, 2002).

Analog zur AA werden aus EPA und DGLA über die gleichen Synthesewege Prostanoiden und Leukotriene gebildet, die damit als Substrate für die Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase konkurrieren (Wright, 1991). Die Reaktionsprodukte werden entsprechend der Zahl der in ihnen vorkommenden Doppelbindungen benannt. Demnach entstehen aus DGLA die Prostaglandine D₁, E₁, F_{1α}, I₁ und des Thromboxans A₁, sowie Leukotriene der 3er Reihe. Aus der EPA werden die Prostaglandine D₃, E₃, F_{3α}, I₃ und des Thromboxans A₃, sowie die Typ 3-Leukotriene synthetisiert. Über die Zufuhr EPA- und/oder GLA-reicher Nährstoffquellen lässt sich die epidermale Fettsäurezusammensetzung und die aus ihnen gebildeten Eicosanoide beeinflussen (Ziboh and Miller, 1990). Die resultierenden antiinflammatorischen Effekte beruhen insbesondere auf dem Substratverdrängungseffekt, der

kompetitiven Hemmung der Enzymsysteme COX und LOX sowie der direkten Hemmwirkung der Metaboliten an den Zielorganen (Heinrich et al., 2014).

Dabei wird GLA relativ schnell zu DGLA umgewandelt (Chapkin et al., 1986) und steigert die Produktion von PGE₁ und von 15-Hydroxyl-Eicosatriensäure (15-HETrE) (Horrobin, 1992). PGE₁ inhibiert die Mobilisation der AA und HETE, sodass die Umwandlung von AA in 5- und 12-Lipoxygenase-Metaboliten gebremst wird (Horrobin, 1992). In einer späteren Untersuchung wurde die Wirksamkeit von 15-HETE (AA-Metabolit), 15-HETrE (DGLA-Metabolit) und 15 HEPE (EPA-Metabolit) auf die Biosynthese von LTB₄ überprüft. HETrE hemmte dabei die 5-Lipoxygenase am stärksten (Ziboh et al., 2000). Neben der gegenseitigen Hemmung sind die Effekte der Eicosanoide von den bindenden Rezeptoren in den Zielzellen abhängig und äußerst vielfältig (Zimmermann, 2005) (Tab.3).

Tab. 3: Wichtige Lipidmediatoren und ihre Wirkung auf Entzündungsvorgänge, nach Zimmermann (2005)

Lipidmediatoren	Ausgangs-substrate	Wirkung
<i>Prostaglandine (PG)</i>		
PGD ₂	AA	fördert Vasodilatation und Ödembildung
PGE ₁	DGLA	wenig proinflammatorische Effekte
PGE ₂	AA	fördert Vasodilatation und Ödembildung, hemmt Lymphozytenproliferation und die Bildung von TH ₁ -Zytokinen, hemmt 5-Lipoxygenase (LOX)
PGF ₂	AA	fördert Vasodilatation und Ödembildung
PGI ₂	AA	fördert Vasodilatation und hemmt die Plättchenaggregation
PGI ₃	EPA	fördert Vasodilatation und hemmt die Plättchenaggregation, geringere Wirksamkeit als PGI ₂
<i>Leukotriene (LT)</i>		
LTB ₄	AA	induziert Aggregation von neutrophilen Granulozyten
LTB ₄ , LTE ₄	AA	verursachen Vasokonstriktion und ansteigende Gefäßpermeabilität
LTB ₅	EPA	10- bis 100-fach weniger aktiv als LTB ₄ , blockiert LTB ₄ -Rezeptor
LTB ₅ , LTC ₅ , LTD ₅	EPA	sehr schwache chemotaktische und vasokonstriktorische Wirkung
<i>Fettsäurehydroxide</i>		
15-HEPE	EPA	Hemmung der 5-LOX mononukleärer Zellen, Limitierung der Synthese proinflammatorischer Mediatoren (LTB ₄ , LTC ₄ und LTD ₄)
15-HoDHE	DHA	gleiche Wirkung wie 15-HEPE
5-HETE	AA	zeigt chemotaktische Aktivität, induziert Aggregation von neutrophilen Granulozyten, kann in der Haut zu LTB ₄ konvertiert werden
12-HETE	AA	induziert Chemotaxis von Neutrophilen
15-HETE	AA	hemmt 5-LOX von Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten, hemmt 12-LOX, Hemmung der Bildung von LTB ₄ und 12-HETE und der LTB ₄ vermittelten neutrophilen Chemotaxis, Stimulation von T-Suppressor-Zellen
15-HETrE	DGLA	hemmt 5- und 12-LOX sowie Proteinkinase C

Quellen: Ziboh (1992); Calder et al. (2002); Gil (2002); Simopoulos (2002); Stulnig (2003)

2.2.4 Fettsäuren und die Immunantwort

Entzündung ist eine Gewebereaktion auf Reize oder Verletzung durch immunologische Mechanismen (Hand et al., 2003). Die Intensität und die Dauer von Entzündungen und Immunreaktionen werden durch Makrophagen mitbestimmt. Sie sind die wichtigste Produktionsstätte der Eicosanoide, da sie beide Enzymsysteme, COX und LOX, enthalten (Hand et al., 2003). Damit beeinflussen die in den Phospholipiden verfügbaren Fettsäuren die Eicosanoidproduktion der Makrophagen und nachfolgend die Immunfunktion (Lokesh et al., 1988; Hand et al., 2011). Die von der AA abgeleiteten Leukotriene (LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄), sowie Prostaglandin E₂, übernehmen eine zentrale Rolle bei Entzündungsprozessen. LTB₄ wird außer in Makrophagen auch von neutrophilen Granulozyten, Monozyten oder bei zellulärer Schädigung in der *Epidermis* synthetisiert und stellt einen wichtigen Faktor in der Pathologie verschiedener entzündlicher Hauterkrankungen bei Menschen und Hunden dar (Stehle, 2008). Das Leukotrien erzeugt chemotaktische Effekte bei neutrophilen Granulozyten und Eosinophilen, wodurch deren Einwanderung in Entzündungsgebiete vermutet wird. Zudem erhöht LTB₄ die Gefäßpermeabilität. LTC₄, LTD₄ und LTE₄ forcieren die Kontraktion der glatten Muskulatur und erhöhen ebenfalls die Gefäßpermeabilität. PGE₂ fördert die B- und T-Lymphozytenproliferation, die Zytokinproduktion und die Aktivität der NK-Zellen („Natural Killer cells“). Bei vielen chronischen Entzündungskrankheiten wird von einer gesteigerten Synthese der Leukotriene und PGE₂ berichtet (Hand et al., 2003). Dem entgegen führt die Aufnahme von EPA, DHA aus Fischöl oder GLA aus Nachtkerzen-, Borretsch- oder Schwarzem Johannisbeerkernöl zu einem Austausch der in den Makrophagen eingebauten Fettsäuren, verringert die Produktion der aus AA gebildeten Metabolite und damit auch die Immunantwort während einer entzündlichen Periode (Meydani et al., 1991; Calder et al., 1990; Hand et al., 2003). Auf diesem Hintergrund beruht der Einsatz von EPA und GLA bei chronisch entzündlichen Erkrankungen (Hand et al., 2011).

2.3 Hauterkrankungen bei Katzen

Nach einer 1990 veröffentlichten Studie in Montreal (CA) wurden innerhalb eines Jahres 15,2 % der in der Veterinärklinik untersuchten Katzen wegen dermatologischer Probleme vorgestellt. Die häufigsten Diagnosen bezogen sich auf Abszesse (18,8 %), Ohrmilben (12,9 %), Infektion mit Cheyletiellen (8,1 %), Flohbiss-Hypersensibilität (6,5 %), Atopie (5,6 %), Flohbefall (4,9 %), Neoplasien (4,9 %) und Futtermittel-Hypersensibilität (4 %)

(Scott and Paradis, 1990). In den USA steht bei Katzen nach einer Studie zur Prävalenz von dermatologischen Erkrankungen die Atopie an erster Stelle (Scott, 2013). Nach einer retrospektiven Untersuchung von Ravens et al. (2014) an zwei klinischen Einrichtungen in Australien sind dort 12,5 % der mit dermatologischen Problemen vorgestellten Katzen betroffen. Ein bei Feliden stark ausgeprägtes Symptom vieler Hauterkrankungen ist Pruritus, der insbesondere bei Ektoparasiten (Flöhe, Milben, Haarlinge), Futtermittelallergien, Feliner Atopie, Infektionen, Neoplasien und Autoimmunerkrankungen auftritt (Ouschan, 2015). Dabei werden oftmals Überempfindlichkeiten als Ursache vermutet. Gegenüber den parasitär, mikrobiell und infektiös bedingten Hauterkrankungen stellen Hypersensibilitäten, meist als Allergien bezeichnet (Lutz et al., 2015), chronische und langfristig zu behandelnde Erkrankungen dar. In einer breit angelegten Studie wurden insgesamt 502 Katzen mit chronischem Pruritus untersucht, um klassische Verteilungsmuster der kutanen Reaktionen für die zugrundeliegenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf Flohbiss, Futtermittel und Umweltallergene zu ermitteln (Hobi et al., 2011). Bei 29 % der Katzen wurde eine Überempfindlichkeit auf Flohbiss diagnostiziert, bei 12 % auf Futtermittel, bei 20 % weder auf Flohbisse noch auf Futtermittel, entsprechend den Tieren mit feliner Atopie. Bei 15 % konnte keine Zuordnung getroffen werden. 24 % der Katzen hatten andere Probleme, die mit Pruritus in Zusammenhang standen. Insbesondere waren dies Parasiten (24 %), Autoimmunerkrankungen (15 %), Pilzinfektionen (11 %), Neoplasien (7 %), psychogene Ursachen (5 %) sowie virale (4 %), bakterielle (3 %) und idiopathische Erkrankungen (31 %). Ein signifikantes Verteilungsmuster konnte nur bei Katzen mit Überempfindlichkeit auf Flohbiss gegenüber allen nicht durch Flohbiss bedingten Reaktionen bestätigt werden (Hobi et al., 2011).

2.3.1 Felines Atopisches Syndrom

Die Atopie beschreibt eine „genetische Disposition zur spontanen Entwicklung einer Typ-1-Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Inhalations- oder perkutan aufgenommenen Allergenen, die normalerweise harmlose Substanzen sind“ (Reddy et al., 2002). Assoziierte dermatologische Erkrankungen sind bei Hunden und Katzen weit verbreitet und ein häufiger Vorstellungsgrund in der tierärztlichen Praxis (Scott and Paradis, 1990; Hill et al., 2006). In diesem Zusammenhang wird die canine atopische Dermatitis als erblich veranlagte, entzündliche, mit Juckreiz verbundene, allergische Hauterkrankung definiert, die mit klassischer Symptomatik und Produktion von allergenspezifischen Immunglobulin E-Antikörpern (IgE-AK) einher geht, die meist gegen Umweltallergene gerichtet sind (Olivry et al., 2001; Halliwell, 2006). In Bezug auf Pathogenese und klinischer Anzeichen ist die atopische

Dermatitis des Menschen mit der des Hundes größtenteils vergleichbar (Müller, 2015). Hingegen fehlt bei Katzen bisher der Nachweis zur genetischen Prädisposition und der Rolle von IgE (Foster and Roosje, 2006; Reiner, 2009; Belova et al., 2012), weshalb die Bezeichnung der felines atopischen Dermatitis als nicht passend und seit 2014 von der ICADA (*International Committee on Allergic Diseases in Animals*) als felines atopisches Syndrom (FAS) abgegrenzt wird (Favrot et al., 2014). Dieses umfasst Hypersensibilitätsreaktionen auf Futtermittel- und Umweltallergene bei Katzen, sodass eine weitere Unterteilung in eine Futter-induzierte atopische Dermatitis (FIAD) und eine nicht-Futter-induzierte atopische Dermatitis (NFIAD) getroffen wurde (Wildermuth, 2015). Neben unterschiedlich starkem Pruritus, zeigen Katzen verschiedene Reaktionsmuster der Haut, die unabhängig der zugrundeliegenden Ursache auftreten und daher nicht pathognomonisch sind (Favrot et al., 2012). Dazu zählen Exkorationen an Kopf und Hals, selbst-induzierte Alopezie, miliare Dermatitis und eosinophile Läsionen, zu denen indolente Ulzerationen, eosinophile Plaques und eosinophile Granulome gehören. Alle diese Reaktionsmuster stellen chronisch entzündliche Hautveränderungen dar.

In einer retrospektiven Studie von Ravens et al. (2014) zu 45 Katzen mit atopischer Dermatitis wiesen 80 % der Tiere nicht-saisonale klinische Anzeichen auf, wobei 36 % der Katzen konstant blieben, 33 % wechselnd starken Pruritus zeigten und bei 11 % die Hautveränderungen intermittierend auftraten. Nur 18 % der in die Untersuchung eingeschlossenen Katzen wiesen eine Saisonalität auf, mit vollständig symptomfreien Intervallen zwischen den Krankheitsschüben. Die Pathogenese der felines Atopie wurde bisher nicht vollständig aufgeklärt (Favrot, 2015). Ein genetischer Hintergrund wurde bisher nur in einem Fall, bei mehreren Abessinierkatzen eines Wurfs, vermutet (Moriello, 2001). Ebenso weist eine diskutierte Rasseprädisposition bei Abessinierkatzen nur eine geringe epidemiologische Evidenz auf (Ravens et al., 2014). Aufgrund der Heterogenität von IgE bei Katzen sind erhöhte Gehalte allergen-spezifischer IgE Moleküle nicht pathognomonisch für eine feline Atopie (Foster and Roosje, 2006). Zudem weist Katzenhaut höhere Konzentrationen von eosinophilen Zellen und Mastzellen auf, sodass deren Auftreten nicht spezifisch für allergische Reaktionen gewertet werden kann. Desweiteren ließ sich bisher keine klare Th2-Immunantwort in diesen Zusammenhang bringen (Favrot, 2015). Hingegen scheint eine Störung der epidermalen Barriere, die bei Menschen und Hunden eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Atopie einnimmt, auch bei Katzen zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust zu führen (Momota et al., 2013; Momota et al., 2016). Ebenso weisen die durch allergische Erkrankungen veränderten

Hautareale vermehrt Entzündungszellen wie Mastzellen, aktivierte antigenpräsentierende Zellen sowie T-Lymphozyten auf und ähneln damit dem Bild der chronischen Phase der humanen und caninen atopischen Dermatitis (Taglinger et al., 2007). Aufgrund der noch nicht vollständig aufgeklärten Pathogenese erfolgt die Diagnose des feline atopischen Syndroms mittels Ausschluss klinisch ähnlicher Erkrankungen, insbesondere der mit Pruritus einhergehenden Futtermittelallergie, der Flohbissallergie, des Flohbefalls und der Milbenbelastung durch *Cheyletiellen*, *Otodectes notoedres*, *Demodex cati*, *Neotrombicula autumnalis* sowie durch *Dermatophyten* (Bryan and Frank, 2010; Hobi et al., 2011; Favrot et al., 2012; Favrot et al., 2014). Dazu ist es notwendig, eine ausführliche Anamnese mit allen klinischen Anzeichen zu erheben (Ley, 2010). Zudem wird eine intensive Flohprophylaxe aller im Haushalt lebender Tiere über vier bis sechs Wochen und eine Umgebungsbehandlung vorgeschlagen (Favrot et al., 2014). Parallel dazu wird eine sechs- bis achtwöchige Eliminationsdiät mit einer noch nicht verwendeten Proteinquelle empfohlen (Rosser 1993, Scott et al. 1995). Lassen Pruritus und weitere klinischen Anzeichen nach oder sistieren ganz, wird mit dem früheren Futtermittel provoziert. Ein Wiederauftreten von Juckreiz und klinischen Anzeichen innerhalb von sieben bis 10 Tagen gilt als Bestätigung einer Futtermittelallergie und damit als Abgrenzung zur Atopie (Favrot et al., 2014).

Die Behandlung der feline Atopie besteht meist aus einer Kombination von Maßnahmen, die nach Möglichkeit eine Allergenmeidung, eine antiinflammatorische Medikation und eine allergenspezifische Immuntherapie umfassen (Ley, 2010; Kreil-Ouschan, 2017). Die Reduzierung von Pruritus steht im Vordergrund, da vermehrtes Putzen und die Kratzattacken bei Katzen zu starker Selbsttraumatisierung führen (Roosje, 2013). Die beste Therapie wäre sicher die vollständige Vermeidung der Allergene, was sich in Einzelfällen auch umsetzen lässt, beispielsweise bei einer Allergie auf Wolle oder Federn (Ley, 2010). Die meisten Allergene (Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Umweltallergene) können nicht vollständig gemieden werden. Die allergenspezifische Immuntherapie (ASIT) stellt dabei die einzige direkte Behandlungsmöglichkeit dar, wobei die Erfolgsrate bei 50 % bis 75 % liegt (Favrot et al., 2014). Daher werden oftmals antiinflammatorisch wirkende Glukokortikoide, vorzugsweise oral anzuwendende Präparate wie Prednisolon, Methylprednisolon und Triamcinolon, initial zur Reduzierung einer akuten Symptomatik angewandt. Nach Remission wird die Dosis auf ein Minimum reduziert (Scott et al. 1993). Auch Langzeit-Glukokortikoide wie Methylprednisolonacetat (Depot-Medrat) werden injiziert, haben jedoch den Nachteil, dass die Behandlung bei Nebenwirkungen nicht abgebrochen und keine individuelle

Dosisanpassung vorgenommen werden kann (Buckley, 2017). Desweiteren werden Antihistaminika als Blocker oder Antagonisten der auf verschiedenen Zellen lokalisierten H1-Rezeptoren eingesetzt (Scott and Miller, 1995). Eine hemmende Wirkung auf die T-Zellproliferation und auf verschiedene Zytokine, vor allem auf Interleukin 2, besitzt das Immunsuppressivum Cyclosporin, welches bei Katzen in einer Dosierung von 7 mg/kg empfohlen wird (King et al., 2012). Cyclosporin weist darüber hinaus eine inhibierende Wirkung auf die Degranulation von Mastzellen und IgE-vermittelte Sofort- und Spätphasenreaktionen auf, die in Zusammenhang mit der Unterdrückung der Ca-vermittelten Signaltransduktion steht (Foster, 2003).

Die Anwendung essenzieller Fettsäuren zielt bei der feline Atopie auf zwei Effekte: die Beeinflussung der Eicosanoidsynthese zugunsten der weniger entzündungsfördernden Metaboliten und die Zuführung wesentlicher Baustoffe für eine funktionelle epidermale Barriere (Ley, 2010). Dazu wurde in verschiedenen Studien die Wirksamkeit von Fischöl, Sonnenblumenöl und Nachtkerzenöl untersucht (Harvey, 1991; 1993b; a). Bei Katzen mit miliarer Dermatitis erwies sich Nachtkerzenöl, allein oder in Kombination mit Fischöl, als vorteilhaft zur Reduzierung der klinisch manifesten Hautveränderungen, Pruritus und Selbsttraumatisierung. In einer weiteren Untersuchung zeigte auch Sonnenblumenöl gute Effekte, die jedoch nicht die gleiche Nachhaltigkeit wie bei Nachtkerzenölaufütterung aufwiesen (Harvey, 1993b). Zudem erzielte die Kombination von Antihistaminika (Chlorpheniramin) und n-3-/n-6-Fettsäuren sehr gute antiprurische Effekte, entgegen der Verabreichung nur eines der Präparate, und führte bei 54 % der Katzen (6/11) zu klinischer Besserung (Scott and Miller, 1995).

Um den Schweregrad feliner Hypersensibilitäten (HD) und auch mögliche Behandlungserfolge in klinischen Studien nach einer validierten Methode zu beurteilen, entwickelten Steffan und Mitarbeiter (2012) die Werte-Skala SCORFAD (*SCORing Feline Allergic Dermatitis*). Die Skala erfasst die vier häufigsten Hautveränderungen der feline HD: eosinophile Plaques, Exkoriationen an Hals und Kopf, selbst-induzierte Alopezie und miliare Dermatitis an 10 Körperstellen sowie das Symptom Pruritus (Steffan et al., 2012). Eine weitere Bewertungsmethode stellt der FeDESI (*Feline Dermatitis Extent and Severity Index*) dar, der in Anlehnung an den CADESI (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*) entwickelt wurde und den Schweregrad von Erythemen, Exkoriationen/Erosionen und der selbst-induzierten Alopezie an 42 Körperstellen mit einer 0-5-Punkte-Skala erfasst (Nuttall et al., 2004). Ein Vergleich der beiden Bewertungssysteme anhand einer Cyclosporinbehandlung bei 32 Katzen mit allergischer Dermatitis stellte heraus, dass die Methoden nur in den

Ergebnissen zur prozentualen Verbesserung vergleichbar sind. Die SCORFAD-Skala scheint weniger gut bei Pruritus zu korrelieren und etwas schwieriger in der Anwendung zu sein, ist jedoch bisher die einzige validierte Methode (Noli and Cena, 2015).

2.4 Nahrungsquellen für Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren bei Katzen

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit 18 C-Atomen, wie beispielsweise LA und GLA als n-6- und ALA als n-3-Fettsäuren, können nur von Pflanzen synthetisiert und über diese mit der Nahrung zugeführt werden (Bond et al., 2015). Darauf aufbauend können langkettige n-3- und n-6-Fettsäuren vom tierischen Organismus selbst gebildet oder auch direkt über tierische und marine Gewebe aufgenommen werden (Ziboh and Chapkin, 1988; Ziboh and Miller, 1990). Aufgrund ihrer carnivoren Lebensweise bevorzugen Katzen tierische Nahrungsquellen (Case, 2011). Das Fett der Beutetiere und auch das über konventionelle Futtermittel zugeführte Säugetiergewebe enthält reichlich gesättigte und 50 % bis 60 % ungesättigte Fettsäuren (Case, 2011), bis auf wenige Ausnahmen jedoch nur geringe Mengen von n-3- und n-6-Fettsäuren. Eine diätetisch erhöhte Linolsäurezufuhr lässt sich über Pflanzenöle wie Maiskeimöl, Sonnenblumenöl und Distelöl erreichen, da sie hohe Gehalte von LA aufweisen (Wright, 1991; Case, 2011). Einige Pflanzenöle, wie Lein-, Soja- und Rapsöl, bringen darüber hinaus beachtliche Mengen von der n-3-Fettsäure ALA mit, bei Leinöl bis 58 % (Tab. 4). Nachtkerzen- und Borretschöl zeichnen sich neben erhöhten Gehalten von LA durch die n-6-Fettsäure GLA aus (Wright and Burton, 1982; Ziboh and Miller, 1990). Von den tierischen Fettquellen enthalten Geflügel- und Schweinefett höhere Linolsäuremengen (Zentek, 2016). Pferdefett, sowie das Fett grasfressender Wildtiere weisen höhere Gehalte von ALA auf (Heckel, 2009). Tierische Fette, Fleisch, Leber und Gehirn sind zudem eine gute Quelle für die n-6-Fettsäure AA (Ziboh and Miller, 1990). Dagegen reichern sich die in Phytoplankton synthetisierten n-3-Fettsäuren EPA und DHA über die Nahrungskette besonders im Zooplankton, im Tran von fetten Kaltwasserfischen und marinen Säugetieren an (Zöllner and Tatò, 1992; Kainz et al., 2006). Darüber hinaus enthalten viele Algenarten und marine Pflanzen höhere Gehalte von EPA und DHA (Kainz et al., 2006).

2.1.1 Fettsäurezusammensetzung tierischer und pflanzlicher Nahrungsquellen

In tierischen Nahrungsquellen dominieren gesättigte Fettsäuren, wenn auch in variablen Anteilen (Zentek, 2016). Rindertalg weist dabei die höchsten Gehalte auf, gefolgt von

Schweineschmalz, Hühnerfett und Fischöl mit eher niedrigen Anteilen gesättigter Fettsäuren. Je mehr ungesättigte Fettsäuren enthalten sind, umso höher liegt die Verdaulichkeit des Fetts, desto eher wird es aber auch ranzig und muss gegebenenfalls durch Antioxidanzien stabilisiert werden (Zentek, 2016). Die Fettsäurezusammensetzung monogastrischer Tiere reflektiert im Allgemeinen die im Futterfett enthaltenen Fettsäuren und unterliegt damit gewissen Schwankungen (NRC, 2006). Fettgewebe von Nutztieren, deren Futter in der Regel auf Getreide basiert und eher fettarm ist, weist vorwiegend gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren auf, die im Organismus *de novo* synthetisiert wurden. Hingegen resultiert eine LA-reiche Fütterung, beispielsweise durch Soja-, Maiskeim-, Sonnenblumen- und Distelöl, in höheren Gewebespiegeln dieser Fettsäure (Campbell and Dorn, 1992; Campbell et al., 1995; Pawlosky et al., 1997; Waldron, 1999). Eine Futterzulage von Mikroalgen mit hohem Gehalt an EPA und DHA steigerte in einem Fütterungsversuch bei Pferden die Fettsäurespiegel im Blut an diesen Fettsäuren um das 13- bzw. 23-fache (Heckel, 2009).

Pflanzliche Fettquellen weisen in der Regel höhere Gehalte an ungesättigten Fettsäuren auf (NRC, 2006), deren Anteile je nach Züchtung erheblich variieren können. Ein Beispiel ist die Fettsäurezusammensetzung des Rapsöls. Diese weist bei alten Sorten 50 % Erucasäure auf, eine Fettsäure, die nur langsam metabolisiert und zu Fettablagerungen in Herz, Leber und Nieren führen kann (Ebermann and Elmadfa, 2011). Neuere Rapsölsorten enthalten nur noch 0,6 % dieser Fettsäure, dafür mehr Ölsäure (56 %) und Linolsäure (20 %) (Ebermann and Elmadfa, 2011). Zudem kann sich die Zusammensetzung der Fettsäuren bei ungünstiger Lagerung und nicht ausreichender antioxidativer Stabilisierung verändern, indem die ungesättigten Fettsäuren oxidieren und der Gehalt an Transfettsäuren zunimmt (Ghasemnezhad, 2007). Eine Übersicht zu den Fettsäurezusammensetzungen tierischer und pflanzlicher Futterfette bietet die Tabelle 4.

Tab. 4: Fettsäurezusammensetzung von Futterfetten, Gehalte in % der Gesamtfettsäuren

Fettsäuren (%)	12:0	14:0	16:0	18:0	18:1	18:2n-6	18:3n-3	18:3n-6	20:4n-6
Butterfett *	3,6	11	31	9	18	3		0,4	0,11
Heringsöl **			12	4	12	1	0,6		
Hühnerfett		<0,5	19,1	7,5	47	22	1,5		0,2
Rindertalg	1-2	3-6	24-31	14-28	20	1-5	0-1		0,24
Schmalz	0-1	1-3	20-32	10-17	41	7-20	0-3		1,7
Avocadoöl			13		63	11			
Baumwollsaatöl			25	2-6	20	50			
Borretschöl			10		18	35		24	
Erdnussöl			10	2	45	23	0,8		
Gerstenkeimöl			14		27	57			
Haferöl			16		45	37			
Hanföl						57	28	2	
Haselnussöl			5		78	10			
Kakaobutter			18	35	37				
Kokosöl ***)	46	18	8-13	3	6	1-5			
Kürbiskernöl			16		24	54	0,5		
Leinöl			4	2-5	18	14	58		
Maiskeimöl			11		25	58			
Mandelöl			6		70	17			
Mohnöl			11		20	62			
Nachtkerzenöl			5	2,2	5	72	0,3	10	
Olivenöl			10		65-85	5-15			
Palmkernöl	47	15	7	1-3	16	1-2			
Palmöl			43		35-50	7-15			
Rapsöl			4	2	56	20	9		
Roggenöl			25		18	48			
Safloröl			6	2-4	13	78	0,5		
Sesamöl			7-12	4-6		43			
Sheabutter			6	40	50	4			
Sojaöl			10	4	23	50	7		
Sonnenblumenöl			4-10	2-6	40	50-60	0,5		
Traubenkernöl			7		16	70	0,3		
Walnussöl			7		22	53	10		
Weizenkeimöl			17		20	55	8		

* 4 % Buttersäure C 4:0, 2,3 % Capronsäure C 6:0, 1,4 % Caprylsäure C 8:0, 10 % Caprinsäure C 10:0, 10 % Palmitoleinsäure C16:1, ** 6 % EPA, 4 % DHA, *** 7 % Capronsäure C 6:0, 8 % Caprylsäure C 8:0, Quellen: Ebermann and Elmadfa (2011), Kamphue et al. (2014), Fischer und Glomb (2015), Zentek (2016)

2.4.1 Tierische Fette

Die meisten Futtermittel für Hunde und Katzen enthalten aufgrund der fleischigen Komponenten einen höheren Anteil tierisches Fett. Bis auf Rindertalg, der teilweise sehr hohe Stearinsäuregehalte und geringe Anteile an mehrfach ungesättigten Fettsäuren aufweist, werden tierische Fette, wie Schweineschmalz und Geflügelfett, von Hunden zu einem hohen Prozentsatz (> 90 %) verdaut (Zentek, 2016). Tierische Fette sind aufgrund ihres allgemein hohen Sättigungsgrads weniger anfällig für Oxidationsprozesse und gelten für Hunde und Katzen als wichtiger Akzeptanzfaktor im Futtermittel (Case, 2011; Zentek, 2016). In einem Fütterungsversuch zum Akzeptanzverhalten und der Verdaulichkeit verschiedener Fettquellen bei Katzen wurden Futtermittel mit 25 % bis 40 % Fett gegenüber fettärmeren Rationen bevorzugt. Eine weitere Erhöhung des Fettgehalts minderte jedoch die Akzeptanz (Kane et al., 1981a; Case, 2011). Es zeigte sich zudem eine Präferenz für Rinderfett gegenüber Hühnerfett und Butter, während die pflanzliche Fettquelle annähernd gleich gut akzeptiert wurde. Der Gesamtfettgehalt der Ration, gemessen in der Trockensubstanz, sollte bei Hunden und Katzen jedoch 50 % nicht überschreiten (Kamphues et al., 2014).

2.4.1.1 Fischöle und deren klinische Bedeutung

Die Fettanteile von Kaltwasserfischen, vielen Algenarten und anderen Meeresquellen weisen hohe Gehalte von EPA und DHA auf und stellen damit potente Ausgangssubstrate der Eicosanoidsynthese zu den weniger entzündungsfördernden Prostaglandinen der Serie 3 dar. Fischöle, wie das Menhadenöl, werden als Fettsäurensupplemente bei entzündlichen Hauterkrankungen, aber auch Osteoarthritis, Karzinomen, Hyperlipidämie und Herzerkrankungen eingesetzt (Bauer, 2011). In diesem Zusammenhang wurde bei 16 klinisch auffälligen Hunden mit idiopathischem Pruritus, nachgewiesener Atopie und/oder Flohbissallergie ein symptomreduzierender Effekt von Fischöl (180 mg EPA und 120 mg DHA/ml) gegenüber Pflanzenöl (570 mg LA und 50 mg GLA/ml) dokumentiert (Logas and Kunkle, 1994). Neben den vorteilhaften Effekten einer erhöhten n-3-Supplementierung ist beim Einsatz von Fischölen die Qualität des Öls zu berücksichtigen. Einige Fischölprodukte wiesen in Untersuchungen exzessive Gehalte von Vitamin A und D sowie erhöhte Toxinbelastungen auf, insbesondere von Quecksilber (Lenox and Bauer, 2013). Zu den bekannten nachteiligen Wirkungen hoher n-3-Dosierungen zählen eine veränderte Thrombozytenfunktion, gastrointestinale Symptome, verzögerte Wundheilung, erhöhte Lipidperoxidation, zudem

auch Gewichtszunahme, veränderte Immunfunktion und Effekte auf die glykämische Kontrolle und Insulinsensitivität (Lenox and Bauer, 2013). Bei Katzen ließ sich bei einer n-3-angereicherten Diät mit einem Fettsäurenverhältnis von 1,3 : 1 (n-6 zu n-3) eine reduzierte Thrombozyten-aggregation dokumentieren (Saker et al., 1998). Desweiteren zeigten Hunde ab einem Anteil von 2 % EPA und DHA im Futter (Trockensubstanzbasis) gastrointestinale Störungen wie Erbrechen, sekretorische Diarrhö und Pankreatitis (Fritsch et al., 2010).

2.4.2 Pflanzenöle

Pflanzliche Fette werden von Hunden und Katzen im Allgemeinen gut toleriert und weisen aufgrund der höheren Anteile an mehrfach ungesättigten Fettsäuren eine hohe Verdaulichkeit auf (Case, 2011; Zentek, 2016). Eine geringe Akzeptanz besteht bei Katze gegenüber mittelkettigen Triglyceriden und deren Fettsäuren, wie sie beispielsweise in Kokosöl enthalten sind (Macdonald et al., 1985).

Aufgrund ihrer flüssigen Konsistenz bei 20 °C werden die meisten pflanzlichen Fette als Öle bezeichnet (Hand et al., 2011). Sie lassen sich in Fruchtfleisch- und Samenfette einteilen, wobei der Unterschied von beiden zu tierischen Fetten vor allem in dem hohen Gehalt von ungesättigten Fettsäuren besteht, insbesondere von LA (10 bis 74 %) und Tocopherolen (500 bis 1000 mg/kg) (Fischer and Glomb, 2015). Pflanzenfette enthalten kein oder nur marginale Mengen an Cholesterol. Eines der bekanntesten Vertreter der Fruchtfleischfette ist Olivenöl, dessen beste Qualitäten sich durch Kaltpressung der stark ölhaltigen Früchte erzielen lassen (Fischer and Glomb, 2015). Der Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren liegt bei maximal 15 %. Dagegen enthalten die aus fetten Samen gewonnen Öle, mit Ausnahme von Kokosnussöl, bis zu 90 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Case, 2011). Der Ölgehalt und die Fettsäurezusammensetzung variieren je nach Pflanzenquelle und Züchtung (Ebermann and Elmadfa, 2011; Fischer and Glomb, 2015) (Tab. 5).

Pflanzenöle weisen geringe Mengen von Fettbegleitstoffen auf, die in ihrer Zusammensetzung und Menge durch die Ursprungspflanze bestimmt, aber auch von der Qualität der Samen und Früchte sowie der Art der Ölgewinnung beeinflusst werden (Matthäus, 2014). Der Anteil liegt bei den meisten Ölen zwischen 1,0 % und 1,5 % und entspricht in der Analytik dem unverseifbaren Anteil (Ebermann and Elmadfa, 2011).

Tab. 5: Ölgehalt von Früchten und Saaten wichtiger Ölpflanzen (Fischer and Glomb, 2015)

Früchte und Saaten	Ölgehalt (%)
Kokosnuss	50-70
Oliven	30-50
Palmfrucht	30-50
Palmkern	40-50
Rapssaat	30-40
Leinsaat	30-40
Sonnenblumensamen	30-35
Sojabohne	17-23
Baumwollsaamen	20-30
Kakaobohne	50-58
Erdnuss	45-50
Sesamsaat	45-55

2.4.2.1 Ölgewinnung und Qualität

Die traditionelle Gewinnung der Pflanzenöle, auch als Kaltpressung bezeichnet, erfolgt durch mechanisches Pressen (Schneckenpressen, Walzen) der Früchte oder Samen ohne Wärmebehandlung (Ebermann and Elmadfa, 2011; Braunschweig, 2012). Die anschließende Filtration, Sedimentation oder Zentrifugation dient dem Abtrennen von festen Bestandteilen und bei Fruchtfetten auch des anteiligen Wassers (Matthäus, 2014). Diese Öle werden als native, kalt gepresste Öle gehandelt und unterliegen, wie alle für den Verzehr bestimmten Öle, den Leitsätzen für Speisefette und Speiseöle des Deutschen Lebensmittelbuches (Boch, 2016). Lediglich eine leichte Erwärmung der Pressen vor dem Pressvorgang ist zulässig. Durch die schonende Pressung bei niedrigen Temperaturen und den Verzicht auf chemische Prozessschritte zeichnen sich die Öle durch einen höheren Gehalt von sekundären Pflanzenstoffen und einem geringen Anteil von Transfettsäuren aus (Matthäus, 2014). Kalt gepresste Öle sind ihrer Quelle nach eher gelb- oder grünlich, geprägt durch den Gehalt an Carotinoiden oder Chlorophyll, und besitzen einen intensiven arteigenen Geruch und Geschmack. Durch die verbliebenen Pflanzenstoffe, die unter anderem oxidative Effekte aufweisen, sind vor allem Öle mit hohem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren, beispielsweise das Leinöl, nur begrenzt lagerstabil.

Eine höhere Ausbeute bis zu 99 % des in Samen oder Früchten enthaltenen Öls lässt sich mittels Extraktion und Raffination bei industrieller Herstellung erzielen. Das Verfahren der Extraktion war bereits 1856 nach einem Patent des Franzosen E. Deiss bekannt, wurde jedoch erst mit der industriellen Produktion von geeigneten Lösungsmitteln in den 20iger Jahren des letzten Jahrhunderts für die Ölgewinnung genutzt (Holló, 1987). Hierfür werden Ölfrüchte wie Oliven, Palmfrüchte oder Avocado maschinell fein zerkleinert, ölhaltige Samen dagegen über Walzen flockiert. Die anschließende, relativ rasche Erwärmung (Konditionierung) auf etwa 80 °C hilft, enthaltene Lipasen zu inaktivieren, um den enzymatischen Fettabbau zu bremsen und gleichzeitig einen definierten Wassergehalt für höhere Ausbeuten zu erzielen (Bickel, 2012). Die Pressung erfolgt meist in Schneckenpressen. Das im Presskuchen verbliebene Öl wird in einem weiteren Schritt mittels Hexan fast restlos extrahiert. Infolge der chemisch gestützten, umfangreichen Extraktionsprozesse gelangen vermehrt unerwünschte Stoffe in das Rohöl, die durch die nachfolgende Raffination eliminiert werden müssen, um eine ausreichende nutritive Eignung und Haltbarkeit der Öle zu gewährleisten. Hierbei lassen sich störende Geruchs- oder Geschmackstoffe, Trüb- und Schleimstoffe, entstandene freie Fettsäuren, toxische oder auch prooxidative Substanzen wie Epoxide, Hydroperoxide und Umweltschadstoffe (z.B. Pestizide, Insektizide, polycyclische, aromatische Kohlenwasserstoffe, PAKs) entfernen. Aber auch wertbestimmende Substanzen wie beispielsweise Tocopherole, Carotinoide, Chlorophyll, Lecithin und weitere sekundäre Pflanzenstoffe werden dezimiert (Fischer and Glomb, 2015). Eine Gegenüberstellung der Kaltpressung und der Raffination erfolgt in Abbildung 12.

Die Raffination kann chemisch oder physikalisch erfolgen, wobei der wesentliche Unterschied in der Entfernung der entstandenen freien Fettsäuren durch 8 %ige Natronlauge auf Seiten der chemischen Methode besteht (Matthäus, 2009). Diese erfolgt bei hohen Temperaturen von mindestens 90 °C und über vier Stufen: Entschleimung, Entsäuerung, Bleichung und Desodorierung. Die Entschleimung dient der verbesserten Haltbarkeit des Öls und der Vermeidung von Trübung oder weißlichen Niederschlags, der durch enthaltene Phospholipide der Zellmembranen entstehen kann. Durch Zugabe von Wasser oder 0,1 %iger Phosphorsäure werden Fettbegleitstoffe, vor allem Lecithin, entfernt. Im gleichen Temperaturbereich folgt die Entsäuerung, auch als Neutralisation bezeichnet. Hierbei werden freie Fettsäuren, die durch intensive Prozessführung und hohe Temperaturen vermehrt gebildet werden, mit 8 %iger Natronlauge verseift. Dadurch verbessert sich nicht nur die Lagerstabilität des Öls, sondern auch der Rauchpunkt erhöht sich. Dies ist auch der Grund, warum raffinierte Öle in der Anwendung hitzestabiler sind als kalt gepresste Öle. Bei der anschließenden

Bleichung werden die enthaltenen Farbstoffe, wie Carotinoide, Luteine oder Chlorophyll, und auch die unerwünschten Stoffe, wie Pflanzenschutzmittel, Peroxide, Oxidationsprodukte und Metallionen mit 1 %iger Bleicherde, herausgefiltert. Durch die abschließende Desodorierung (Dämpfung) bei Temperaturen von 250 °C lassen sich Restmengen an Lösungsmitteln, Pestiziden, phenolischen Verbindungen, aber auch Geruchs- und Geschmackstoffen entfernen. Bei der physikalischen Raffination erfolgt bei diesem Schritt die Elimination der freien Fettsäuren, wofür jedoch deutlich höhere Temperaturen aufgewendet werden müssen. Die Desodorierung kann aufgrund der hohen thermischen Einwirkung zu einer vermehrten Bildung von Transfettsäuren führen, wobei Gehalte bis zu 1 % als tolerierbar gelten (Matthäus, 2014).

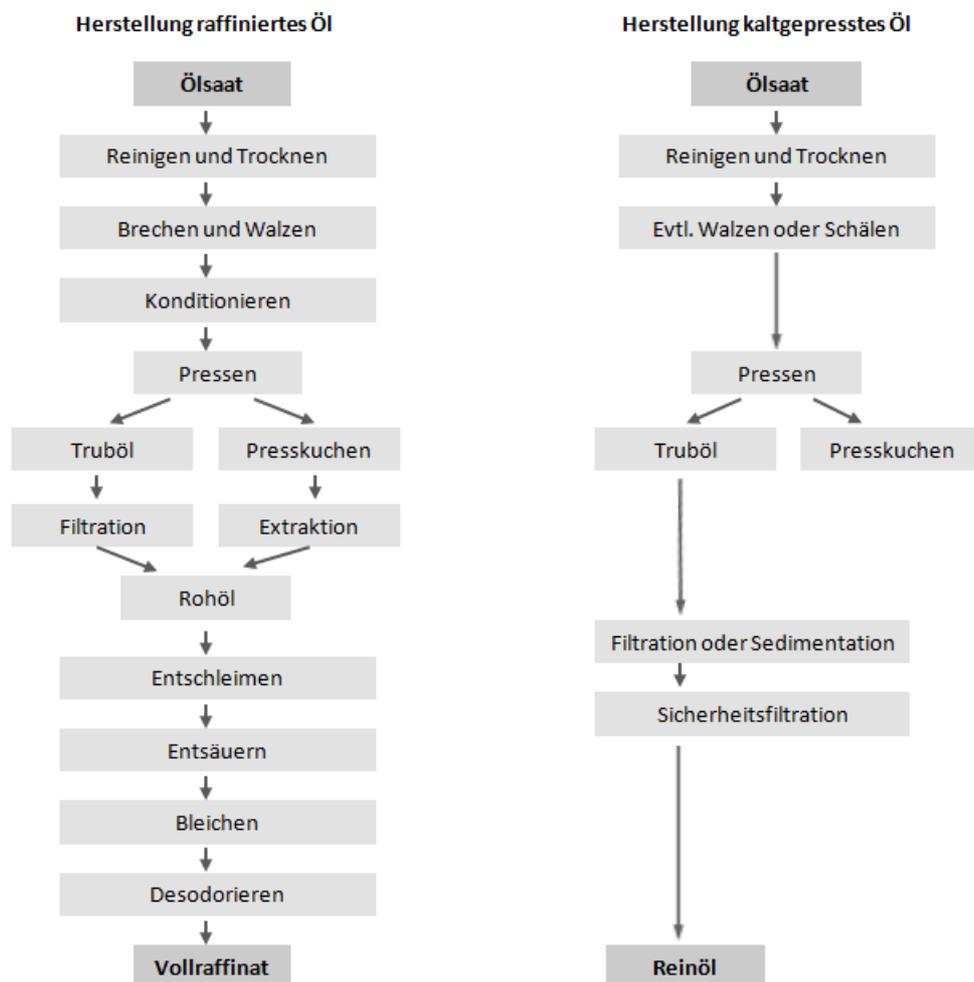


Abb. 12: Speiseölgewinnung durch Raffination und Kaltpressung, nach Matthäus (2014), modifiziert

Kalt gepresste und raffinierte Öle weisen annähernd gleiche Fettsäuremuster auf, woraufhin einige Autoren in Bezug auf die empfohlene Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren dem Herstellungsverfahren eine untergeordnete Rolle zuweisen (Matthäus, 2014). Raffinierte Öle zeichnen sich durch eine gleichbleibende sensorische und physikalische Qualität aus, weisen in der Regel eine bessere Haltbarkeit auf und sind eher geschmacksneutral. Aufgrund der umfassenden Herstellungsprozesse sinkt jedoch der Gehalt von ernährungsphysiologisch geschätzten, sekundären Pflanzenstoffen. Ursprünglich enthaltene Phytosterole sind in raffinierten Ölen um 20 % bis 40 % reduziert, Carotinoide fast vollständig eliminiert und Tocopherole und Tocotriole um 10 % bis 20 % gemindert (Matthäus, 2014) (Tab. 6).

Tab. 6: Einfluss der Herstellungsmethoden bei Speiseölen, nach Matthäus (2014), modifiziert

Pflanzliche Speiseöle	Kaltpressung	Raffination
FS-Zusammensetzung	hoher Gehalt an einfach und mehrfach zusammengesetzten FS	hoher Gehalt an einfach und mehrfach zusammengesetzten FS
Eigenschaften	flüssig wasserfrei arteigener Geruch und Geschmack intensive Färbung geringer Verarbeitungsgrad, oft < 60 °C natürlich hoher Vitamingehalt, v.a. Vit E reich an sekundären Pflanzenstoffen Rückstände verbleiben im Öl Transfettsäuren bei frischem Öl gering Freie Fettsäuren < 2 % Lagerstabilität begrenzt Rauchpunkt 160 – 180 °C	flüssig wasserfrei geschmacks- und geruchsneutral blasse Farbe umfassender Verarbeitungsprozess, > 250°C Stark reduzierter Vitamingehalt kaum sekundäre Pflanzenstoffe Rückstände größtenteils entfernt Transfettsäuren erhöht Freie Fettsäuren < 0,3 % hohe Lagerstabilität Rauchpunkt > 200 °C

FS = Fettsäuren

2.4.2.2 Nachtkerzenöl

Nachtkerzenöl wird aus den Samen der Gemeinen Nachtkerze, *Oenothera biennis L.*, gewonnen. Das fette Öl zeichnet sich durch einen hohen Gehalt von LA (72 %) und vor allem von GLA (10 %) aus (Ebermann and Elmadfa, 2011). Desweiteren ist Nachtkerzenöl reich an Ölsäure, Palmitin- und Stearinsäure. Neben Nachtkerzenöl enthalten auch die Samenöle von Borretsch (*Borago officinalis*), der Schwarzen Johannisbeere (*Ribes nigrum*) und der Stachelbeere (*Ribes uva-crispa*) höhere GLA-Gehalte (Roth and Kormann, 2000; Ghasemnezhad and

Honermeier, 2007). Ebenso sind einige Pilzarten (*Mucor spp.*) in der Lage, GLA zu bilden und werden für die wirtschaftliche Nutzung zunehmend erforscht (Tauk-Tornisielo et al., 2009).

Nachtkerzenöl zeichnet sich durch eine vorteilhafte Fettsäurenkombination in den Triacylglycerinen aus, bei der GLA und je zwei Moleküle LA mit Glycerin verestert vorliegen und leicht durch die pankreatische Lipase im Dünndarm hydrolysiert werden können (Litchfield, 1972; Syed Rahmatullah et al., 1994). Einige Autoren bezeichnen die Kombination als biologisch aktive Form der GLA (Wolf et al., 1983; Peschel et al., 2007; Ghasemnezhad, 2007).

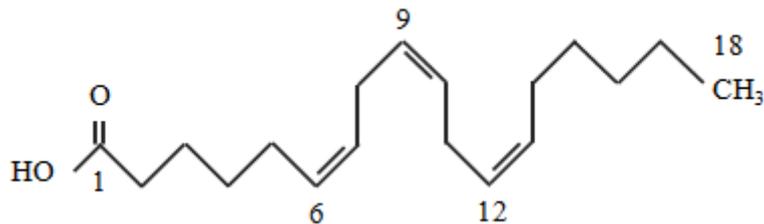


Abb. 13: Darstellung der dreifach ungesättigten Fettsäure γ -Linolensäure (GLA), nach Roth (2010), modifiziert

Der Name *Oenothera biennis* leitet sich aus dem Griechischen ab (*oinotheris* = weinartig, Weingeruch, *biennis* = zweijährig). Nachtkerzen zählen zur Familie der Nachtkerzengewächse (*Oenograceae*) und stammen in ihrer Wildform mit rund 200 Arten aus Nordamerika und Mexiko (Krist, 2013). Anfang des 17. Jahrhunderts wurde die Pflanze auf Handelswegen nach Europa gebracht und 1612 erstmalig im Botanischen Garten von Padua als Zierpflanze angebaut (Adam, 2004). Als Gartenflüchtling bekannt, breiteten sich Nachtkerzen rasch in Europa aus, wurden 1683 in den Niederlanden und nach 1700 auch in Deutschland beschrieben (Roth and Kormann, 2000). Heute ist *Oenothera biennis* L. in Europa, Kleinasien, Neuseeland (Roth and Kormann, 2000) sowie in Südamerika und im südlichen Afrika (Hager, 1993) beheimatet. Bis 1945 wurden Nachtkerzen in Europa vorzugsweise als Gartenblume kultiviert und darüber hinaus als Wild- und Küchengemüse genutzt. In Deutschland erfolgte ein erster agrarwirtschaftlicher Anbau 1945-1948 bei Leipzig (Adam, 2004). Das zunehmende Interesse an GLA als Nahrungsergänzungsmittel in den 70er bis 80er Jahren forcierte den Anbau von *Oenothera biennis* L. als Ölpflanze und damit Forschungsarbeiten zur Ertragssteigerung (Reiner and Marquard, 1988). Wichtige Ziele waren die Zunahme der Samenkorn-

größe, die Erhöhung des Gehalts von fettem Öl und GLA, aber auch die Verbesserung der Schließfestigkeit der Samenkapseln bis zur Ernte (Adam, 2004). Heute zählen 18 Gattungen und etwa 640 Arten zur Familie der *Oenograceae*. Die Pflanzen bevorzugen einen sandigen, nährstoffarmen Boden und wachsen unter natürlichen Bedingungen an Bahndämmen, Aufschüttungen, Wegrändern, Böschungen oder Flussufern (Roth and Kormann, 2000).

Die ein- bis zweijährige *Oenothera biennis* L. wird bis 1,5 m hoch und entwickelt während der Blühphase zwei bis vier Blüten pro Tag (Krist, 2013). Namensgebend öffnet sie ihre intensiv gelben bis orangen Blüten erst in den Abendstunden und des Nachts, in Mitteleuropa von Juli bis September. Die lange Blütephase resultiert aus den sich nachschiebenden Blütenknospen während des kontinuierlichen Wachstums der Pflanze. Die Aussaat erfolgt bevorzugt Ende Juli bis Mitte August, aus wirtschaftlichen Gründen auch erst im Frühjahr (bis Ende März). Die gesamte Wachstumsperiode beträgt bei Herbstsaat 390-400 Tage und bei Frühjahrspflanzen 160-200 Tage (Ghasemnezhad, 2007). Die ölhaltigen Samen reifen in der Blühfolge und werden in Deutschland von November bis Anfang Dezember mittels Druschverfahren geerntet, sobald 75 % bis 80 % der Bestände abgereift sind (Adam, 2004; 2013). Die in den bis zu 3 cm langen, walzenförmigen Samenkapseln enthaltenen braunschwarzen Samen messen in der Reife 1,2 bis 2,2 mm in der Länge und 0,5 bis 1,0 mm in der Breite (Karleskind and Wolff, 1996). Sie sind sehr fein und wiegen nur 0,4 g pro 1.000 Samen. Ihr Ölgehalt wird mit 15 % bis 20 % (Roth and Kormann, 2000) oder bis 30 % (Ebermann and Elmadfa, 2011) angegeben. Für ein Gramm Öl werden circa 10.000 Samen gepresst.

Tab. 7: Physikalische Kennzahlen von Nachtkerzenöl

Parameter	Werte
Brechungsindex (n)	1,4757 - 1,4791
Dichte (g/cm ³)	0,9254 - 0,932
Jodzahl (IZ)	147 - 155
Verseifungszahl (VZ)	187 - 198
Säurezahl (SZ)	0,58
Erstarrungszeitpunkt (°C)	-10
Unverseifbares (%)	1,5 - 2,5
Peroxidzahl (mmol/kg)	1,2

Quellen: Firestone 1999, S. 40; Roth und Kormann 2000, S. 139

Das gelbliche und klare Öl weist einen schweren, nussig-blumigen Geruch und einen schwach nussigen Geschmack auf (Krist, 2013). In Tabelle 7 sind die ölbezeichnenden Kennzahlen für Nachtkerzenöl aufgeführt.

Neben der pharmazeutischen Nutzung, der direkten, oralen Aufnahme als Öl oder in Form von Kapseln wird Nachtkerzenöl in Hautpflege- und Kosmetikprodukten angeboten (Ghasemnezhad, 2007). Ein weiteres Einsatzgebiet war die Verwendung als biologisch abbaubares Tensid in Reinigungsmitteln (Adam, 2004). Neben dem Öl sind auch Blüten, Wurzeln und Blätter von *Oenothera biennis* L. genießbar (Adam, 2009; 2013). Aufgrund ihrer adstringierenden und beruhigenden Wirkung fanden Rinde und Blätter Anwendung bei asthmatischem Husten, Magen-Darm-Erkrankungen und Menstruationsbeschwerden (Grieve, 1984). Die Wurzeln, auch unter dem Namen Rapontica bekannt, schmecken roh ähnlich wie Pastinaken, wurden aber vorzugsweise gekocht und als Salat oder ähnlich wie Kartoffeln zubereitet (Adam, 2004). Der Anbau von Nachtkerzenpflanzen in Deutschland erfolgt seit Mitte der 90iger Jahre des letzten Jahrhunderts nur noch in wenigen Gebieten, vorzugsweise in Norddeutschland und hier vor allem im ökologischen Landbau (Adam, 2013). Nach einer Veröffentlichung des Landes Brandenburg können in regionalen Anbaugebieten 0,4 t bis 1,3 t Samen pro Hektar gewonnen werden (Adam, 2000). Weltweit gesehen, liegen die Hauptanbaugebiete von *Oenothera biennis* L. in Asien und Nordamerika, dort bevorzugt in Plantagen. Unter guten Bedingungen können von einem Hektar bis zu 1,6 t Samen geerntet werden, wobei die Qualität und Größe der Samen durch niedrige Stickstoffgaben, geeignete Bestandsführung und Züchtung optimiert wurde (Krist, 2013).

2.4.2.2.1 Herstellung und Qualität von Nachtkerzenöl

Die Ölgewinnung erfolgt in der industriellen Herstellung zumeist durch Raffination, teilweise auch durch Kaltextraktion mit Hexan, wobei der Auszug nachfolgend mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. (Krist, 2013). Eine weitere Form der Ölgewinnung stellt die Extraktion durch überkritisches CO₂ dar, die bei niedrigen Temperaturen, jedoch unter hohem Druck durchgeführt wird (Swidersky, 2003). Bei dieser Herstellung treten Fettbegleitstoffe anteilig stärker in das Öl über (Hager, 1993; Ebermann and Elmadfa, 2011), beispielsweise die antioxidativ wirkenden Triterpen-Kaffesäureester, wie in Tabelle 8 für Nachtkerzenöl dargestellt. In traditionellen Ölmühlen wird Nachtkerzenöl in der Regel durch Kaltpressung bis 60 °C gewonnen (Braunschweig, 2012), in der Ölmühle

Solling (Niedersachsen, Deutschland) beispielsweise bei 30 bis 35 °C. Neben den bezeichnenden Fettsäuren LA und GLA weist das Öl einen hohen Anteil an Phytosterinen, Tocopherolen und anderen sekundären Pflanzenstoffen auf.

Tab. 8: Einfluss der Herstellungstechnik auf den Gehalt von Triterpen-Kaffeesäureestern (mg/100g) in Nachtkerzenöl

Gewinnungsart	Betukinsäure	Morolsäure	Oleanolsäure
CO ₂ - Extraktion	24,5	22,6	10,6
Kaltpressung	11	10,3	4,5
Normal/raffiniert	0,7	0,5	0,05

Quelle: Krist 2013, S. 511

Die Qualitätsunterschiede sind vor allem durch den Gesamtölgehalt, die Gehalte von LA, GLA und den enthaltenen sekundären Pflanzenstoffen charakterisiert. Bedingt durch Züchtung, Witterung, Nährstoffgehalt des Bodens, Saat- und Erntezeitpunkt, aber auch durch die Lagerung der Samen vor der Pressung, können die Qualitäten erheblich variieren.

Ein großes Problem der agrarwirtschaftlichen Nutzung besteht in der Blühheterogenität der Pflanzen, verbunden mit den unterschiedlichen Reifegraden der Samen. In einem Versuch zum Einfluss des Erntezeitpunkts und der Erntemethode wurde der höchste γ -Linolensäuregehalt nach Frühjahrssaussaat bei früher Ernte beobachtet (Ghasemnezhad, 2007) (Tab. 9).

Tab. 9: Einfluss des Erntezeitpunkts auf den GLA-Gehalt von Nachtkerzensamen zu drei Aussaatzeiten (t1, t2, t3), Angaben in Prozent (%) vom Gesamtfettgehalt

	Frühjahr 2004	Herbst 2004	Frühjahr 2005
Erntezeitpunkt	t1	t2	t3
Früh *	9,0	7,7	8,9
Mittel *	8,0	8,6	7,7
Spät *	8,3	8,7	7,6

Quelle: (Ghasemnezhad, 2007), konventionelle Ernte

* Erntezeiten nach Blühbeginn in Tagen (d): früh t1 56 d, t2 47 d, t3 62 d; mittel t1 70 d, t2 63 d, t3 76 d; spät t1 84 d, t2 76 d, t3 91 d

Die Erntemethode, konventionell über Direktdrusch, vorherige chemische Sikkation oder die thermische Behandlung der Pflanzen, hatte dagegen keinen gesicherten Einfluss. Ein erhöhter Stickstoffgehalt des Bodens hatte einen negativen Effekt auf den Ölgehalt der Samen, erhöhte jedoch den Samenertrag und die Linol- und γ -Linolensäuregehalte (Ghasemnezhad, 2007).

Aufgrund des hohen Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und den zahlreichen Doppelbindungen sind sowohl die Samen als auch das gepresste Öl bei Lichteinfluss, Sauerstoffzufuhr und Wärme äußerst reaktiv und oxidieren leicht. Mit zunehmender Lagerzeit bei Raumtemperatur, stärker noch bei höheren Temperaturen, steigen die Peroxid- und Säurezahl an, wohingegen der Ölgehalt negativ korreliert (Ghasemnezhad, 2007). Für eine optimale Ölqualität und hohen Ölgehalt wird daher eine Lagerung der Samen unter kühlen Bedingungen für maximal vier bis sechs Monate als vorteilhaft angesehen (Tab. 10).

Tab. 10: Einfluss der Lagerzeit und -temperatur auf den Gehalt von γ -Linolensäure (GLA), freien Fettsäuren (FA) und Peroxiden (PO) von Nachtkerzensamen

Lagerzeit	Lagertemperatur	GLA (%)	FA (%)	PO (%)
1 Monat	4 °C	9,2	2,1	2,3
	21 °C	8,8	2,2	2,8
	35 °C	8,9	2,3	2,6
2 Monate	4 °C	8,9	2,3	2,7
	21 °C	8,7	2,4	3,3
	35 °C	8,6	2,7	3,8
4 Monate	4 °C	7,8	2,7	18,6
	21 °C	7,7	3,1	22,9
	35 °C	7,3	3,4	22,5

Quelle: (Ghasemnezhad, 2007)

2.4.2.2.2 Konstanz der Zusammensetzung

Nachtkerzenöl besteht zu 98 % aus Triacylglycerinen, geringen Anteilen freier Fettsäuren, Diacylglyceriden, Phospholipiden und Unverseifbarem, wovon vor allem die Phytosterole und Tocopherole von Bedeutung sind. Von den Fettsäuren sind hauptsächlich LA, GLA, Ölsäure, Palmitin- und Stearinsäure vertreten. Einige Autoren berichteten zudem über geringe Mengen von Stearidonsäure (Ebermann and Elmadfa, 2011). Diese Fettsäure inhibiert die 5-Lipoxygenase bei der Synthese der Eicosanoide und führt über eine teilweise Hemmung der Leukotrienbildung zu entzündungshemmenden Effekten (Ebermann and Elmadfa, 2011;

Kuhnt et al., 2014). Die Angaben zu den Fettsäuregehalten variieren je nach Literaturquelle etwas (Eskin, 2008; Karleskind and Wolff, 1996; Firestone, 1999; Ebermann and Elmadfa, 2011; Montserrat-de la Paz et al., 2013a; Hager, 1993; Adam, 2009), entsprechen aber im Wesentlichen den Verhältnissen wie in Tabelle 11 angegeben. Die Fettsäurezusammensetzung von reinem Nachtkerzenöl wird insbesondere durch die Qualität und den Ölgehalt der Saat bestimmt (Ghasemnezhad, 2007). Infolge ungünstiger Bedingungen wie Lichtexposition, Wärme und Sauerstoffzufuhr oxidieren mehrfach ungesättigte Fettsäuren aufgrund ihrer reaktionsfreudigen Doppelbindungen leicht, sodass die nachfolgende Radikalisierung zur qualitätsmindernden Hydroperoxidbildung und weiter zum Fettsäurenabbau und -umbau führen (Widmer and Rüede, 1985). Um dem vorzubeugen, sollte Nachtkerzenöl im Kühlschrank gelagert und innerhalb von sechs Monaten verbraucht werden (Krist, 2013).

Tab. 11: Fettsäurezusammensetzung von Nachtkerzenöl, Angaben nach Ebermann und Elmadfa (2011) und Krist (2013) in Prozent der Gesamtfettsäuren

Fettsäuren	Symbol	Gehalte in % nach			
		Rosell/Pritchard 1991, S.296	Karleskind 1996, S. 172	Firestone 1999, S. 40 f.	Ebermann/Elmadfa 2011, S. 545
Laurinsäure	12:0	-	-	0,03	-
Myristinsäure	14:0	-	< 0,1	0,07	-
Palmitinsäure	16:0	7	5-9	6-10	5
Palmetoleinsäure	16:1n7	-	< 0,1	0,04	-
Stearinsäure	18:0	2	1-2	1,5-3,5	2,2
Ölsäure	18:1n9	9	8-12	5-12	5
Linolsäure	18:2n6	72	70-79	65-80	72
α -Linolensäure	18:3n3	-	< 0,1	0,2	0,3
γ -Linolensäure	18:3n6	10	8-13	8-14	10
Stearidonsäure	18:4n3	-	-	-	2
Arachinsäure	20:0	-	< 0,3	0,3	-
Behensäure	22:0	-	< 0,1	0,1	-
Lignocerinsäure	24:0	-	-	0,1	-

Quellen: Krist (2013, S. 512); Ebermann und Elmadfa (2011, S. 545)

Desweiteren enthält Nachtkerzenöl höhere Gehalte von Vitamin E, vor allem α -Tocopherol, γ -Tocopherol und δ -Tocopherol. Insbesondere α -Tocopherol besitzt eine hohe antioxidative Wirkung. Die in Tabelle 12 aufgeführten Vitamingehalte weisen auf starke Schwankungen hin, die vornehmlich aus den unterschiedlichen Herstellungsarten resultieren. Frische, kalt

gepresste Öle weisen bei guter Samenqualität höhere Vitamingehalte auf als Raffinate (Fischer and Glomb, 2015).

Tab. 12: Tocopherolgehalt (Vitamin E) von Nachtkerzenöl

Tocopherole	mg/kg Öl
<i>Tocopherolgehalt gesamt</i>	263 - 661
α -Tocopherol	76 - 356
γ -Tocopherol	187 - 358
δ -Tocopherol	0 - 19

Quellen: Firestone 1999, S. 41

Gegenstand jüngerer Forschungen ist der Gehalt von sekundären Pflanzenstoffen der Nachtkerzensamen. Bemerkenswert ist der hohe Anteil phenolischer Verbindungen. Bei Untersuchungen des Presskuchens von Nachtkerzensamen wurden annähernd gleiche antioxidative Effekte dokumentiert wie sie bei BHT, Traubenkern-, Rosmarin- und Grüntee-Extrakt bekannt sind (Peschel et al., 2007). Weiterhin ließ sich die Oxidationsstabilität von raffiniertem Sonnenblumenöl und Rapsöl beeinflussen, wenn extrahierte Phenole aus Nachtkerzensamen zugesetzt wurden. Insbesondere Ethylacetat-Extrakt zeigte sich in diesem Versuch potenter als BHT (Butylhydroxytoluol), aber auch der Ethanoethylacetat-Extrakt überzeugte die Autoren in seiner antioxidativen Wirkung (Niklová et al., 2001). Pellegrina et al. (2005) beobachteten in einer Studie die anti-cancerogenen Effekte von Gallsäure, extrahiert aus Nachtkerzensamen, auf Tumorzellen bei Mäusen. Gleiches konnte in einer Untersuchung an humanen Colon-Adenokarzinomzellen nachgewiesen werden (Gorlach et al., 2011). Neben den phenolischen Verbindungen im Presskuchen weist auch das Öl zahlreiche sekundäre Pflanzenstoffe auf. Sie sind Hauptbestandteil des unverseifbaren Anteils des Öls, der bei Nachtkerzenöl mit 1,5 % bis 2 % (Montserrat-de la Paz et al., 2013a) oder bis 2,5 % (Hager, 1993) angegeben wird. Von den sekundären Pflanzenstoffen dominieren die Phytosterole mit etwa 1 % des Öls, unter ihnen vor allem das β -Sitosterin. Weitere Verbindungen sind in Tabelle 13 aufgeführt. Nicht unerheblich ist zudem der Gehalt von Tryptophan von durchschnittlich 16.000 mg pro kg Samen (Ebermann and Elmadfa, 2011).

Tab. 13: Gehalt von Sterolen, Erythrodiol, Uvaol, linear aliphatischen Alkoholen, Triterpenalkohole, 4-Methylsterole, Phenolen in Nachtkerzenöl, nach Montserrat-de la Paz et al. (2013)

Sekundäre Pflanzenstoffe	mg/kg Öl
<i>Sterole gesamt</i>	9.573
Campesterol	883
Clerosterol	120
β -Sitosterol	7.952
Sitostanol	167
Δ 5-Avenasterol	430
Δ 5-24-Estigmastadienol	95
Δ 7-Estigmasterol	38
Δ 7-Avenasterol	28
Erythrodiol	24
Uvaol	17
 <i>Linear aliphatische Alkohole gesamt</i>	 798
Phytol	29
Geraniol	19
 <i>Triterpenalkohole</i>	
Dammaradienol	282
Taraxterol	415
β -Amirin	997
Butirospermol	70
Cycloartenol	82
24-Methylencycloartenol	120
 <i>4-Methylsterole</i>	
Citrostadienol	393
 <i>Phenole gesamt</i>	 56
Hydroxytyrosol	1
Vanillinsäure	3
Vanillin	17
p-Cumarsäure	2
Ferulasäure	25
1. Derivat Hydroxytyrosol	7

2.5 Anwendung von Nachtkerzenöl

2.5.1 Dermatologische Erkrankungen

Mit den Untersuchungen in den 1980-iger Jahren zur Wirkung ungesättigter Fettsäuren bei Hauterkrankungen gewann Nachtkerzenöl aufgrund seines hohen Gehalts von LA und GLA zunehmend Aufmerksamkeit. Untersuchungen von Wright und Burton (1982) an 60 Erwachsenen und 39 Kindern mit atopischen Ekzemen bestätigten bei 43 % der Patienten eine Besserung der Symptomatik nach Aufnahme von Nachtkerzenöl. Das Plasma dieser Patienten wies zu Versuchsbeginn reduzierte Fettsäurenkonzentrationen auf. Eine gesteigerte LA-Aufnahme hatte erhöhte Plasma-LA-Gehalte zur Folge, führte aber nicht zu einer erhöhten Umwandlung von GLA, DGLA und AA als Vorläufer der Prostaglandine. Hingegen zeigten sich schon bei relativ geringen Aufnahmemengen von GLA (360 mg/d) erhöhte Gehalte von DGLA und AA im Blutplasma. Die orale Gabe von Nachtkerzenöl in unterschiedlichen Konzentrationen normalisierte demnach die Plasmaspiegel der Patienten (Manku et al., 1982). Demnach schien eine reduzierte Δ^6 -Desaturaseaktivität für die Hauterkrankung verantwortlich zu sein (Lovell et al., 1981; Manku et al., 1982; Manku et al., 1984; Manku et al., 1988). In einer späteren Studie wurde für Patienten mit atopischer Dermatitis bei Nachtkerzenölaufnahme (2100 mg LA, 240 mg GLA) verlängerte rezidivfreie Intervalle und, neben der Einsparung von Glukokortikosteroiden, eine deutliche Besserung der ekzematösen Hautveränderungen dokumentiert (Nissen et al., 1988). Mittels Profilometrie ließ sich nach Nachtkerzenölaufnahme, aber auch durch Sonnenblumenöl (Kontrollgruppe) eine deutliche Zunahme der Geschmeidigkeit und Glätte der Haut feststellen. Die zuvor ermittelte Rauheit nahm in beiden Gruppen signifikant ab. Entgegen früherer Untersuchungen (Hansen, 1937; Manku et al., 1982) unterschieden sich die Fettsäurenkonzentrationen der Plasmaphospholipide von Atopikern zu Versuchsbeginn nicht von denen gesunder Probanden, wenn auch die Gehalte von DGLA nach Nachtkerzenölaufnahme in der Patientengruppe erhöht waren (Nissen et al., 1988). Dieses Ergebnis bestätigte die Beobachtungen weiterer Forscher (Schalin-Karrila et al., 1987). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde angenommen, dass ein Enzymdefekt der Δ^6 -Desaturase der entscheidende Faktor in der Pathogenese der atopischen Dermatitis des Menschen sei und eine Substitution von GLA dieses Phänomen vollständig auszugleichen vermag. Darüber hinaus wurden der erhöhten Aufnahme von LA- und GLA aus Nachtkerzenöl über das Produkt Efamol[®] (Ltd. Guilford, England) ein Einfluss auf das allgemeine körperliche Wohlbefinden, erhöhte Konzentrationsfähigkeit, Widerstandskraft und Verhinderung vorzeitiger Alterserscheinungen zugeschrieben (Kroll, 1989). Die Effekte sollten mit der erhöhten

Plasmakonzentration an ungesättigten Fettsäuren durch die Produkteinnahme in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Ein Vergleich der Plasmakonzentrationen bei gesunden Probanden wies nach Efamol[®]- oder Olivenöleinnahme eine hohe, individuelle Schwankungsbreite auf. Unter Nachtkerzenölaufuhr war eine leichte, aber keine signifikante Konzentrationserhöhung an LA, GLA und deren Derivate zu beobachten (Kroll, 1989).

Eine Übersichtsarbeit zu den bisherigen Studien zur Wirkung von Nachtkerzenöl und Boretschöl bei Ekzemen stellte heraus, dass von 19 randomisierten, placebokontrollierten, parallel- oder cross-over-Studien zu Nachtkerzenöl bei der Metaanalyse von sieben Studien keine signifikante Verbesserung der Symptome erreicht wurde (Bamford et al., 2013). Ein möglicher Langzeiteffekt wurde nicht berücksichtigt. Auch für Borretschöl ließ sich nach Aussagen der Autoren keine statistische Sicherheit belegen, weshalb die orale Anwendung der beiden Öle zur Behandlung atopischer Ekzeme im Humanbereich von diesem Team nicht weiterempfohlen wurde. Dem entgegen wiesen Patienten mit atopischer Dermatitis in einer offenen Multicenterstudie bei 4 g bis 6 g Nachtkerzenöl täglich über 12 Wochen eine klinische Besserung auf (Simon et al., 2014). Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikant inverse Korrelation der durch Nachtkerzenöl erhöhten Plasmaspiegel von GLA und DGLA einerseits und der Abnahme der SCORADs (*SCORing Atopic Dermatitis*) andererseits ($p = 0,008$). Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass die Behandlung mit Nachtkerzenöl bei atopischer Dermatitis zu einer individuellen Erhöhung des Plasmaspiegels von GLA führt, was als prädiktiver Parameter für die Reaktionsfähigkeit des Patienten auf eine Nachtkerzenöltherapie verwendet werden könnte (Simon et al., 2014).

Auch für Hunde und Katzen wird das Öl der Nachtkerze bei dermatologischen Erkrankungen eingesetzt, insbesondere zur Linderung bei Ekzemen und Pruritus im Rahmen der atopischen Dermatitis (Bond and Lloyd, 1992b; Logas and Kunkle, 1993; White, 1993; Logas and Kunkle, 1994). Eine der ersten klinischen Studien zu Nachtkerzenöl und seiner Wirkung bei caniner atopischer Dermatitis verglich bei 20 Hunden die Wirkung von vier, je über zwei Wochen gefütterten Fettsäuresupplementen: Nachtkerzenöl (320 mg LA, 40 mg GLA, Vitamin E), Fischöl (90 mg EPA, 60 mg DHA, Vitamin E), DVM Derm Caps[®] (269 mg LA, 40 mg GLA, Vitamin E) und EfaVet[®] (277 mg LA, 30,8 mg GLA, 10,3 mg EPA, 6,8 mg DHA, Vitamine und Mineralstoffe). Bei 25 % der Hunde konnte eine Reduzierung des Pruritus erreicht werden, wobei Nachtkerzenöl bei zwei Hunden, DVM Caps[®] bei einem Hund und die Kombination von DVM Caps[®] und EfaVet[®] bei einem weiteren Hund gute bis exzellente Ergebnisse brachte (Scott et al., 1992). In einer doppelblind, placebo-kontrol-

lierten, cross-over-Studie mit 35 nicht-saisonal atopischen Hunden untersuchten Scarff und Lloyd (1992) den Effekt von Nachtkerzenöl und Olivenöl, wobei sie eine klinische Besserung mit Reduzierung der Erytheme unter Nachtkerzenöl beobachteten ($p < 0,05$). Mit der GLA-Behandlung stiegen in beiden Gruppen die Plasma-Phospholipidgehalte der Hunde von LA und AA unter Nachtkerzenöl an. Weitere Untersuchungen zeigten vorteilhafte Effekte bei der kombinierten Gabe von Nachtkerzen- und Fischöl (Bond and Lloyd, 1992b; Sture and Lloyd, 1995). Dagegen führte Olivenöl bei 80 % (8/10) atopischen Hunden, deren klinische Symptome unter der Kombinationsbehandlung Nachtkerzenöl und Fischöl gut kontrolliert waren, nach acht Wochen Fütterung zu einer Verschlechterung der Symptomatik und einer signifikanten Reduktion der Plasma-DGLA-Gehalte ($p < 0,05$) (Bond and Lloyd, 1992a). Die Kontrollgruppe blieb mit Nachtkerzen- und Fischölzusatz klinisch unverändert gut (10/11 Hunde, 91 %). Die Plasma-Gehalte von LA, EPA und AA der beiden Gruppen wiesen bei dieser Studie keine Unterschiede auf. Eine Prednisolon sparende Wirkung wurde durch die Kombination von Nachtkerzenöl und Fischöl (HGF[®] Kapseln, Efamol Vet, 280 mg GLA, 50 mg EPA) nach 12 wöchiger Fütterung nachgewiesen (Bond and Lloyd, 1994). Im Ergebnis konnte die Prednisolongabe bei 73 % der Hunde (8/11) bei gleichen klinischen Scores gesenkt werden. Desweiteren wurde ein zeit- und konzentrationsabhängiger Effekt der kombinierten Nachtkerzen- und Fischölzulage bei Atopie beobachtet (Sture and Lloyd, 1995). 30 Hunde, die über neun Wochen drei Kapseln EfaVet Regular[®] (430 mg EPO, 107 mg FO, Vitamin E) pro 10 kg Körpergewicht täglich erhielten, zeigten anfänglich keinen signifikanten Unterschied zur initial dreiwöchigen Olivenölgabe. Nach Dosiserhöhung bei 26 Hunden bis zum Eintreten klinischer Effekte ließ sich bei 73 % der Hunde ($n=19$) und einem Zeitraum von 17 Monaten eine signifikante Besserung der Symptomatik erzielen. Die mittlere Dosis lag bei 4,2 Kapseln pro 10 kg Körpergewicht (Sture and Lloyd, 1995). Ähnliche Ergebnisse erbrachte ein Fütterungsversuch zur Wirkung von Borettschöl und Fischöl im Vergleich zu Olivenöl bei 21 atopischen Hunden (Harvey, 1999). Aufgeteilt in drei Gruppen, wurde nach acht Wochen und einer Dosierung von 176 mg Borretschöl (GLA 42 mg) und 22 mg Fischöl (4,2 mg EPA, 2,7 mg DHA) pro kg eine deutliche Reduktion der klinischen Symptome nach einem Punktesystem dokumentiert, insbesondere der Erytheme und Selbsttraumatisierung ($p < 0,05$). Die Gruppe mit halber Dosierung Borretsch- und Fischöl in Kombination mit 102 mg Olivenöl zeigte dagegen geringere klinische Effekte und dies auch nur in der Gesamtbewertung. Die Olivenölgabe allein brachte keine klinische Besserung.

Erste Untersuchungen zur Wirkung von Nachtkerzenöl bei Katzen mit miliarer Dermatitis und Pruritus wurden 1991 von Harvey veröffentlicht. In einer offenen Studie zeigten sechs von acht Katzen mit zwei Kapseln EfaVet[®] auf Basis von Nachtkerzen- und Fischöl (277 mg LA, 30,8 mg GLA, 10,3 mg EPA, 6,8 mg DHA, Vitamine und Mineralstoffe) eine Besserung der Fellbeschaffenheit und eine Reduzierung von Papeln und Pruritus. Alle Katzen dieser Studie waren Freigänger, sprachen im Vorfeld nicht zufriedenstellend auf eine Flohbehandlung an, jedoch auf Glukokortikoide. Eine weitere GLA-Kombination, basierend auf Distel-, Fisch- und Borretschöl (Derm Caps Liquid[®], DVM, Miami, FL, U.S.A., 458 mg LA, 15 mg GLA, 39 mg EPA, 26 mg DHA, Vitamin E), führte bei 16 von 28 Katzen mit juckenden und entzündlichen Hauterkrankungen in einer offenen Studie zu vermindertem Pruritus und Besserung der klinischen Symptome (Miller et al., 1993). Für diese Katzen wurde als zugrundeliegende Ursache der Dermatitis bei 13/28 Katzen eine Atopie oder Futtermittelallergie diagnostiziert, bei 6/28 Katzen Flohbissallergie. Eine erste randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie, basierend auf Nachtkerzenöl als Monopräparat, konnte dagegen keine klinische Besserung nachweisen (Logas and Kunkle, 1993). Hierfür wurden 15 Katzen einbezogen, die Pruritus, Selbsttraumatisierung, Alopezie und/oder Erytheme zeigten und durch Glukokortikoide gut kontrollierbar waren, bei denen Milben und Dermatophyten ausgeschlossen wurden und die nach vierwöchiger Flohbehandlung keine deutliche Besserung aufwiesen. Eine antiinflammatorisch wirkende Medikation oder Fettsäurensupplemente galten als ausgeschlossen. Die Katzen bekamen über acht Wochen entweder 37 mg GLA aus Nachtkerzenöl (EPO) (Efamol Vet, Guildford, U.K.) oder 0,5 ml Olivenöl (OO) zur Kontrolle der Placeboeffekte. 11 Katzen beendeten die Studie (EPO=7, OO=4). Sowohl die tierärztliche Beurteilung der klinischen Symptome nach einem Punktesystem, als auch die Einschätzung der Tierhalter wiesen keine Unterschiede bei den beiden Gruppen auf ($p \leq 0,05$). Die Autoren merkten jedoch an, dass der Großteil der Katzen Freigang hatte und bei Besitzern mit mehreren Tieren lebte. Demnach war eine Beeinflussung der Ergebnisse durch weiteren Flohkontakt als Auslöser für anhaltenden Pruritus bei Flohbissallergie gegeben und bestätigte sich in der nachträglichen Diagnose für die EPO-Gruppe. Zudem sah das Protokoll nicht den Ausschluss einer Futtermittelallergie vor, wodurch die Symptomatik und die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst sein konnten. Ebenso war die Fallzahl sehr klein und die gewählte Dosis von GLA als möglicherweise zu gering eingeschätzt. Eine optimale antiinflammatorisch wirkende Dosierung wurde bis dahin für Hunde und Katzen noch nicht vorgeschlagen (Logas and Kunkle, 1993). In einer weiteren Studie führte Nachtkerzenöl allein oder in Kombination mit Menhadenfischöl zu einer Besserung der

klinischen Symptome (Harvey, 1993a). Bei den 14 Katzen mit miliärer Dermatitis wurden zuvor Ektoparasiten, Dermatophytose, Milben und eine Futtermittelallergie ausgeschlossen, sowie ein intradermaler Allergietest durchgeführt. Der miliären Dermatitis lagen Flohbissallergie, Atopie oder eine ideopathische Hauterkrankung zugrunde. Die Katzen erhielten über je sechs Wochen täglich 0,5 ml Nachtkerzenöl (EPO) (100 %), danach Nachtkerzenöl und Fischöl (FO) kombiniert (80/20 %), anschließend nur Fischöl (100 %) und abschließend wieder Nachtkerzenöl und Fischöl (80/20 %). Im Ergebnis zeigten Nachtkerzenöl (7/14) sowie die Kombination Nachtkerzen- und Fischöl (11/14) gute klinische Effekte, während die alleinige Fischölszulage bei 10 von 11 Katzen in einer Verschlechterung resultierte. Nach erneuter Kombinationsfütterung (EPO/FO) wurde wiederholt eine Besserung der Symptomatik beobachtet. Die Fettsäurezusammensetzung der Blutseren wies unter der Nachtkerzenölszulage eine signifikante Reduktion von DHA auf, während bei Fischöl der Gesamtanteil der n-6-Fettsäuren und der Gehalt an DGLA deutlich absank ($p < 0,05$). Die Verschlechterung der Hautsymptome in der Fischölphase wurde auf den Substratverdrängungseffekt des n-3- und n-6-Fettsäurenstoffwechsels zurückgeführt und, wie bereits von anderen Autoren beobachtet (MacDonald et al., 1983; Chapkin et al., 1987), auf den bremsenden Einfluss der n-3-Fettsäuren auf die Fettsäurenaktivität in der Haut, wodurch ein Mangel an essenziellen Fettsäuren provoziert wurde (Harvey, 1993a). Eine weitere randomisierte, placebokontrollierte Studie verglich die Wirkung von Nachtkerzen- und Sonnenblumenöl bei 11 Katzen verschiedener Rassen mit papulokrustöser Dermatitis (Harvey, 1993b). In einer Vorperiode wurden ein möglicherweise zugrundeliegender Flohbefall, eine Futtermittelallergie, sowie Milben- und Pilzbelastung ausgeschlossen. Bei den Katzen wurden folgende Diagnosen gestellt: Flohbissallergie (n=6), Atopie (n=3), Flohbissallergie und Atopie (n=2) und ideopathische Erkrankungen (n=1). Anschließend erhielten sechs Katzen über 12 Wochen täglich 0,25 ml Nachtkerzenöl, fünf Katzen 0,25 ml Sonnenblumenöl, bei ansonsten gleicher Fütterung (Alleinfuttermittel mit Huhn). Katzen mit Nachtkerzenöl zeigten nach der Phase eine signifikante Reduktion der krustösen Papeln ($p < 0,05$) und eine Besserung des Allgemeinzustands. Bei den Katzen mit Sonnenblumenöl wurden weniger Selbsttraumata beobachtet ($p < 0,05$). Kein Unterschied zwischen den Gruppen konnte hingegen bei weiteren klinischen Parametern (Pruritus, Erytheme, Alopezie, Fellglanz, Fellqualität) zu diesem Zeitpunkt festgestellt werden. Anschließend wurde über sechs Wochen kein Öl zugesetzt. Im Ergebnis zeigte die Nachtkerzengruppe signifikant stärkeren Fellglanz und einen besseren Allgemeinzustand als die Sonnenblumenölgruppe nach der Fütterungspause, und das unabhängig der anfänglich gestellten Diagnosen. Nach der

12-wöchigen Fütterungsphase wiesen die Phospholipide der Erythrozyten der Nachtkerzenölgruppe signifikant höhere Konzentrationen von LA auf, jedoch reduzierte Mengen von Ölsäure (C18:0). Die Konzentrationen von AA stiegen während der gesamten Versuchsphase an ($p < 0,05$). In der Sonnenblumenölgruppe konnte dahingehend keine Veränderung beobachtet werden. Der Untersucher führte die klinische Besserung der Katzen mit Sonnenblumenöl auf den fast ebenso hohen Gehalt von LA in Sonnenblumen- und Nachtkerzenöl zurück, der mit Effekten auf Lymphozyten, Keratinozyten und deren Rezeptoren in Zusammenhang steht und die epidermale Lipidmembran sowie die Regulierung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) beeinflusst.

2.5.2 Weitere Anwendungsgebiete von Nachtkerzenöl

Neben dem Einsatz bei dermatologischen Erkrankungen, wurden für Nachtkerzenöl in weiteren klinischen Bereichen positive Wirkungen beobachtet. Dazu zählen die Reduzierung der oxidativen Belastung bei rheumatoider Arthritis und eine Senkung der verwendeten nicht-steroidalen Antiphlogistika (Belch et al., 1988; Vasiljevic et al., 2016; Richardson et al., 1997), weiterhin die Senkung der Blutfettgehalte, des Blutdrucks und Erhöhung der Membranfluidität (Singer et al., 1986; Singer et al., 1990; Ishikawa et al., 1989; Kirchgeßner et al., 1994) sowie ein Schutzeffekt vor oxidativem Stress der Erythrozyten- und Leberzellmembranen (Corbett et al., 1991). Die Arbeitsgruppe von Collins (1993) beobachtete eine Linderung des prämenstruellen Syndroms bei Frauen. Desweiteren zeigten sich positive Effekte in der Prophylaxe von Herzarrhythmien (Charnock et al., 1994). Aufgrund dessen wurde Nachtkerzenöl im Humanbereich bei zahlreichen Indikationen eingesetzt, vorzugsweise bei Ekzemen im Rahmen der atopischen Dermatitis, Psoriasis, rheumatischen und arthritischen Erkrankungen, prämenstruellem und menopausalem Syndrom, sowie diabetogen bedingter Neuropathie (Mahady et al., 2001). Überdies führte die Einnahme von Nachtkerzenöl bei Patienten mit ulcrativer Colitis zu einer verbesserten Stuhlkonsistenz (Greenfield et al., 1993). Bei Untersuchungen zum Fibromyalgiesyndrom am Mausmodell ließen sich unter Nachtkerzenölgabe positive Effekte auf Entzündungs- und Schmerzreaktionen belegen (Montserrat-de la Paz et al., 2013b). Aufgrund der teilweise nicht ausreichend evidenzbasierten Datenlage und widersprüchlichen Studien werden die Effekte des Öls im Humanbereich jedoch von einigen Wissenschaftlern und Autoren kontrovers diskutiert

(Bamford et al., 1985; Bayles and Usatine, 2009; Bamford et al., 2013; Kroll, 1989; Williams, 2003).

2.5.3 Adverse Reaktionen

Nachtkerzenöl gilt generell als gut verträglich. Als mögliche Nebenwirkung wurde bei Menschen, insbesondere bei Aufnahme großer Mengen, vorübergehende milde gastrointestinale Störungen (Abdominalschmerz, Übelkeit, erhöhte Darmmotilität, Stuhlaufweichung) und Kopfschmerzen beobachtet (Bamford et al., 1985; Bayles and Usatine, 2009). Ein möglicher Zusammenhang mit Epilepsie und Krampfanfällen, der bei zwei Studien (Vaddadi, 1981; Holman and Bell, 1983) bei insgesamt fünf Patienten beobachtet wurde, ist als obsolet zu betrachten (Puri, 2007; Bayles and Usatine, 2009). Die Patienten wurden auf Schizophrenie behandelt und standen unter Medikation von Phenothiazin, wobei drei von ihnen zusätzlich an Epilepsie litten. Eine für Phenothazine seit 1950 gut dokumentierte Nebenwirkung ist die Reduzierung der Krampfschwelle, weshalb das Auftreten der Krampfanfälle während der Studie mit der Medikation in Zusammenhang gebracht wird, zumal ein Patient der Placebogruppe ebenfalls Krampfanfälle zeigte (Puri, 2007). Weitere Fälle wurden dazu nicht dokumentiert. Ob oral aufgenommenes Nachtkerzenöl einen nachteiligen Effekt während der Schwangerschaft hat, wurde nicht bewiesen, wird jedoch in Hinsicht der möglicherweise reduzierten Thrombozytenaggregation, der Wirkung auf den Cholesterinspiegel und den Blutdrucks vermutet und daher nicht empfohlen (Bayles and Usatine, 2009). Bisher wurde ein Fall dokumentiert, bei dem das Neugeborene Petechien und Ekchymosen aufwies, deren Mutter in der Woche vor der Geburt 6,5 g Nachtkerzenöl und Himbeerblätterttee einnahm (Wedig and Whitsett, 2008).

2.6 Ziel der vorzulegenden Arbeit

Aufgrund des Einflusses von Dihomo- γ -Linolensäure auf die Bildung entzündungshemmender Gewebismetaboliten ist anzunehmen, dass die orale Zufuhr von Nachtkerzenöl bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen positive klinische Effekte erzielt und zur Einsparung von Glukokortikoiden und anderen Medikamenten mit unerwünschten Nebenwirkungen beitragen kann.

3 Material und Methoden

3.1 Versuchsziel

Ziel des Fütterungsversuchs war es, den diätetischen Einfluss von Nachtkerzenöl mit einem hohen Gehalt an γ -Linolensäure bei Katzen mit Hauterkrankungen in einem Praxisversuch zu untersuchen.

3.2 Versuchstiere

Insgesamt wurden 29 adulte Katzen mit chronischen Hautveränderungen in die Studie einbezogen. Die Katzen waren männlichen und weiblichen Geschlechts, gehörten unterschiedlichen Rassen an und stammten aus Privathaushalten mit Wohnungshaltung nahe Berlin, Hamburg, Wuppertal und Klagenfurt. Einschlusskriterien waren das Vorhandensein von Juckreiz, entzündlichen oder nicht entzündlichen Haut- und Haarveränderungen, die länger als zwei Monate bestanden und denen keine parasitären, bakteriologischen und mykologischen Infektionen zugrunde lagen. Symptomatisch zeigten die Katzen selbst-induzierte Alopezie, miliare Dermatitis, Exkorationen der Haut oder eosinophile Plaques (Tab. 14). Futtermittelallergie und Flohspeichelallergie galten als ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wiesen die Katzen keine weiteren Erkrankungen auf und standen auch nicht unter dem Einfluss entzündungshemmender Medikamente. Für einen möglichst stressarmen Versuchsablauf erfolgte die medizinische Betreuung und Untersuchung der Katzen durch dermatologisch ausgebildete Tierärzte in Wohnortnähe der Tierbesitzer.

3.3 Futtermittel

3.3.1 Grundfuttermittel

Die Katzen erhielten während des Fütterungsversuchs eine kommerzielle Dosennahrung mit Pferdefleisch, Pastinake und Rapsöl, ergänzt mit Vitaminen und Mineralstoffen (Tab. 15, 16). Die Nahrung entsprach einem klassischen Diät-Alleinfuttermittel für Katzen mit Futtermittelunverträglichkeit (Cat Sana, Charge 17062016C1, Firma Vet-Concept) und deckte die Energie-, Nährstoff-, Vitamin- und Mineralstoffbedürfnisse nach den geltenden Empfehlungen für adulte Katzen in Wohnungshaltung (NRC 2006). Auch wenn eine Futtermittelallergie als ausgeschlossen galt, entsprach die Verwendung eines solchen Spezialfuttermittels den üblichen Empfehlungen für Katzen mit Hauterkrankungen.

Tab. 14: Rasse, Alter, Geschlecht und klinische Symptome der Katzen zu Versuchsbeginn

Katzen	Rasse	Alter	Geschlecht	Klinische Symptomatik				
				P	A	Ex	MD	EoP
Roger	EKH	1	m	✓	✓			✓
Pepe	EKH	2	m	✓	✓	✓		
Gremlin	Main Coon Mix	3	m	✓	✓		✓	
Shaggy	EKH	3	m	✓	✓	✓	✓	
Lilly	EKH	4	w	✓		✓		
Louis	EKH	4	m		✓		✓	
Whoopie	EKH	4	w	✓	✓			
Emily M	EKH	4	w	✓		✓		
Lio	EKH	5	m	✓	✓	✓	✓	
Fluse	Siam Mix	5	w	✓	✓		✓	
Samuel	Russ.Burma	5	m	✓		✓	✓	
Lilliefee	EKH	5,5	w	✓	✓			
Möhrchen	EKH	6	w	✓	✓		✓	
Wilkinson	Sphinx	6	w	✓		✓	✓	✓
Yuki	BKH	7	w	✓	✓		✓	✓
Chiyo	BKH	7	w	✓	✓	✓	✓	✓
Toni	EKH	7	m	✓	✓			
Motte	EKH	8	w	✓	✓	✓		
Paris	EKH	8	m	✓	✓			
Minou	EKH	8	w	✓	✓			
Trance	EKH	9	m	✓	✓		✓	
Polly	EKH	9	w	✓	✓		✓	
Emily G	EKH	9	w	✓	✓			
Sammy	EKH	10	m	✓			✓	
Zoe	EKH	10	w	✓	✓			
Gwendolin	EKH	10	w	✓	✓			✓
Missy	EKH	12	w	✓		✓		
Kuschel	EKH	12	m	✓	✓	✓	✓	
Tapsy	EKH	12	w	✓	✓			

Alter in Jahren, Geschlecht m männlich, w weiblich, alle Katzen kastriert

Klinische Symptome vorhanden ✓

P Pruritus, A Alopezie, Ex Exkorationen, MD Miliare Dermatitis, EoP Eosinophile Plaque

Tab. 15: Analyse des Grundfuttermittels der Studie, Cat Sana, Charge 17062016C1

Analyseparameter*	Einheit	Werte in Originalsubstanz
Feuchtigkeit	%	80,4
Rohprotein	%	10,9
Rohfett	%	4,80
Rohfaser	%	< 0,5
Rohasche	%	1,40
Calcium	%	0,33
Phosphor	%	0,19
Natrium	%	0,17
Kalium	%	0,21
Magnesium	%	0,01
Linolsäure	%	0,64
α -Linolensäure	%	0,43
γ -Linolensäure	%	0,01
Arachidonsäure	%	0,03
Eicosapentaensäure	%	0,01
Eisen	mg/100 g	8,98
Zink	mg/100 g	2,84
Kupfer	mg/100 g	0,37
Jod	mg/100 g	0,04
Umsetzbare Energie uE**	kJ/ 100 g	388,3

* analysiert durch LUFA Nord-West, Oldenburg, Analysen-Nr.: 31160000551

** Umsetzbare Energie uE berechnet nach NRC 2006a

Zusatzstoffe pro kg Futtermittel	Einheit	Werte in Originalsubstanz
Zink (Zinkoxid, Monohydrat)	mg/kg	15
Mangan (Mangan(II)sulfat, Monohydrat)	mg/kg	3
Natrium (Natriumselenit)	mg/kg	0,03
Jod (Calciumjodat)	mg/kg	0,5
Vitamin A	IE/kg	2000
Vitamin D ₃	IE/kg	200
Vitamin E (all rac-alpha Tocopherylacetat)	mg/kg	40
Vitamin B ₁	mg/kg	13
Vitamin B ₂	mg/kg	6
Vitamin B ₆	mg/kg	3
Vitamin B ₁₂	μ g/kg	80
Folsäure	mg/kg	0,6
Biotin	μ g/kg	300
Taurin	mg/kg	1000

3.3.2 Ölsupplemente

Dem Fütterungsversuch zum diätetischen Einfluss von Nachtkerzenöl lag eine randomisierte, doppelt verblindete und placebo-kontrollierte Studie zugrunde. Zur Kontrolle der Placebo-Effekte wurde bei dieser Studie Sonnenblumenöl verwendet. Demnach wurden einem Teil der Katzen Nachtkerzenöl verabreicht, dem anderen Teil Sonnenblumenöl. Bei den verwendeten Pflanzenölen handelte es sich um artspezifisch reine, kalt gepresste Öle (Tab. 16). Sonnenblumenöl wurde aus europäischem Anbau bezogen, Nachtkerzenöl aus dem asiatischen Raum (Bezug Firma Vetripharm, Firma Apeiron). Nachtkerzen- und Sonnenblumenöl weisen eine hohe chemisch-physikalische und sensorische Ähnlichkeit auf. Beide Öle wurden in 50 ml fassende Pipettenflaschen aus Braunglas abgefüllt und für den Doppelblind-Charakter der Studie lediglich mit einer Zahlenfolge versehen (Abb. 14).

Tab. 16: Chemisch-physikalische und sensorische Spezifikationen von Sonnenblumenöl** (SB) und Nachtkerzenöl* (NK)

Parameter	Einheit	SB	NK
Beschaffenheit		Öl	Öl
Farbe		gelblich	gelblich
Geruch		neutral	neutral
Relative Dichte (20 °C)		0,920	0,930
Brechungsindex (20 °C)		1,474	1,477
Säurezahl	mg KOH/g	max. 4	max. 4
Peroxidzahl, max. 10	meq O2/kg	max. 10	max. 10
Jodzahl		126	159
Verseifungszahl		191	190
Unverseifbare Anteile	%	0,7	1,80
Feuchte	%	0,02	0,02
Farbe Gardner		1,5	4,3

* Nachtkerzenöl, kbA, kalt gepresst, Spezifikation Firma Apeiron

** Sonnenblumenöl, kbA, kalt gepresst, mild gedämpft, Spezifikation Firma Apeiron

Die Ölsupplemente unterschieden sich erwartungsgemäß in den Fettsäuregehalten (Tab.17). Während Nachtkerzenöl einen Gehalt von durchschnittlich 9,0 % γ -Linolensäure aufwies, enthielt das Sonnenblumenöl keine messbaren Anteile an γ -Linolensäure. Hingegen konnte in beiden Ölen ein hoher Gehalt für Linolsäure nachgewiesen werden. Bei Nachtkerzenöl lag der durchschnittliche Gehalt bei 72,9 % Linolsäure, bei Sonnenblumenöl durchschnittlich bei

60,5 %. Aufgrund der Gesamtversuchsdauer über zwei Jahre und der begrenzten Haltbarkeit der Pflanzenöle wurden mehrere Ölchargen verwendet.

Tab. 17: Fettsäuregehalte der verwendeten Nachtkerzenöle (NK) und Sonnenblumenöle (SB), in Prozentanteilen (%)

Fettsäuren*	Formel	SB ₁	SB ₂	SB ₃	NK ₁	NK ₂	NK ₃	NK ₄	Ø Werte	
									SB	NK
Gesättigte Fettsäuren SFA										
Palmitinsäure	C16:0	6,2	7,2	6,9	7,0	6,5	6,4	6,4	6,77	6,58
Margarinsäure	C17:0	0	0	0	0	0	0,2	0,1	0	0,08
Stearinsäure	C18:0	3,3	3,4	3,3	2,2	1,9	2,3	2,3	3,33	2,18
Arachinsäure	C20:0	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,23	0,28
Hareicosansäure	C21:0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Behensäure	C22:0	0,5	0,6	0,5	0	0	0,1	0	0,53	0,03
Lignocerinsäure	C24:0	0,2	0,2	0,1	0	0	0	0	0,17	0
Einfach ungesättigte Fettsäuren MUFA										
Palmitoleinsäure	C16:1	0	0,1	0,1	0	0	0	0	0,07	0
Ölsäure	C18:1	22,2	27,8	26,4	6,4	5,3	6,9	6,2	25,5	6,20
Elaidinsäure	C18:1	0,0	0,2	0,1	0	0	0	0	0,10	0
Vaccensäure	C18:1	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,73	0,70
Petroselinensäure	C18:1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eicosensäure	C20:1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,17	0,23
Erucasäure	C22:1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren PUFA										
Linolsäure	C18:2	65,2	57,3	59,2	72,4	73,8	71,9	73,5	60,6	72,9
trans 9c, 12c	C18:2	0,2	0,5	0,5	0,2	0,3	0,2	0,2	0,40	0,23
trans 9c, 12t	C18:2	0,2	0,5	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	0,37	0,15
CLA (konjug.) 9c, t11	C18:2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,2	0,3	0,33	0,35
CLA (konjug.) 10t, c12	C18:2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3	0,33	0,33
Eicosadiensäure	C20:2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Docosadiensäure	C22:2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
α-Linolensäure	C18:3	0	0	0,2	0,3	0,3	0,5	0,2	0,07	0,33
γ-Linolensäure	C18:3	0	0	0	8,8	9,3	9,1	8,9	0	9,03
Dihomo-gamma-Linolensäure	C20:3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arachidonsäure	C20:4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Docosatetraensäure	C22:4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eicosapentaensäure	C18:2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Docosapentaensäure	C18:2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Docosahexaensäure	C20:5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
trans-Fettsäuren		1,0	1,8	1,9	1,2	1,4	0,7	0,8	1,57	1,03

* analysiert durch LUFA Nord-West, Oldenburg

Nachtkerzenöl-Chargen NK₁ 1498007 0715 US0614, NK₂ 1482808 0815 US0814, NK₃ 0145581 0116 US 0615, NK₄ 1015 US1215,

Sonnenblumenöl-Chargen SB₁ 201015 US0116, SB₂ 1480107 0715 US0614, SB₃ 1451108 0116 US0814



Abb. 14: Versiegelte Pipettenflaschen mit Ölsupplement

3.4 Versuchsaufbau

Im Rahmen einer Fütterungsstudie wurden in dem Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2016 an fünf tierärztlichen Einrichtungen in Deutschland und Österreich insgesamt 29 Katzen mit den chronischen Hautveränderungen einer atopischen Dermatitis nach dem Zufallsprinzip zwei Versuchsgruppen zugeordnet (Abb. 15). Nach einer definierten Vorbereitungsphase zur Schaffung annähernd gleicher Versuchsbedingungen in Hinsicht der Ein- und Ausschlusskriterien erhielten die Katzen beider Gruppen während des Versuchs täglich je 1 ml Ölsupplement mit dem Futter verabreicht. Die erste Versuchsgruppe bestand aus 13 Katzen und bekam Sonnenblumenöl (SB-Gruppe) zur Kontrolle möglicher Placeboeffekte. Die zweite Gruppe, 16 Katzen, erhielt Nachtkerzenöl als Supplement (NK-Gruppe). Mit einer mittleren Dichte von 0,93 mg pro ml Nachtkerzenöl entsprach das einer Menge von 84 mg γ -Linolensäure pro Tag. Allen Tieren wurde während der Vorbereitungs- und Versuchsphase die gleiche Basisdiät gefüttert, eine kommerzielle Feuchtnahrung gleicher Charge mit definierter, als hypoallergen geltender Zusammensetzung (Cat Sana Pferd, Vet-Concept). Der Fütterungsversuch pro Tier wurde für jeweils acht Wochen angesetzt. Zu Beginn und nach Abschluss der Fütterungsphase erfolgte eine tierärztliche Untersuchung mit Blutentnahme, um sowohl klinische als auch die labordiagnostischen Parameter der Katzen zu erfassen und auswerten zu können. Die Untersuchungsergebnisse wurden in dafür vorgesehene Formulare dokumentiert, die Blutproben von dem Klinischen Labor Laboklin, Bad Kissingen, und dem Institut für Tierernährung, Freie Universität Berlin, befundet. Die ausgefüllten Dokumente und Befunde zu den Tierpatienten wurden dem Studienbetreiber zur Auswertung überstellt.

Die Genehmigung des multizentrischen Fütterungsversuchs erfolgte nach den Vorgaben des Tierschutzgesetzes und der Tierschutz-Versuchstierverordnung durch das LAGeSo Berlin (Nr. G 0082/14), die BGV Hamburg (Nr. 77/14) und das LANUV NRW Recklinghausen (Az. 84-02.04.2014.A299).

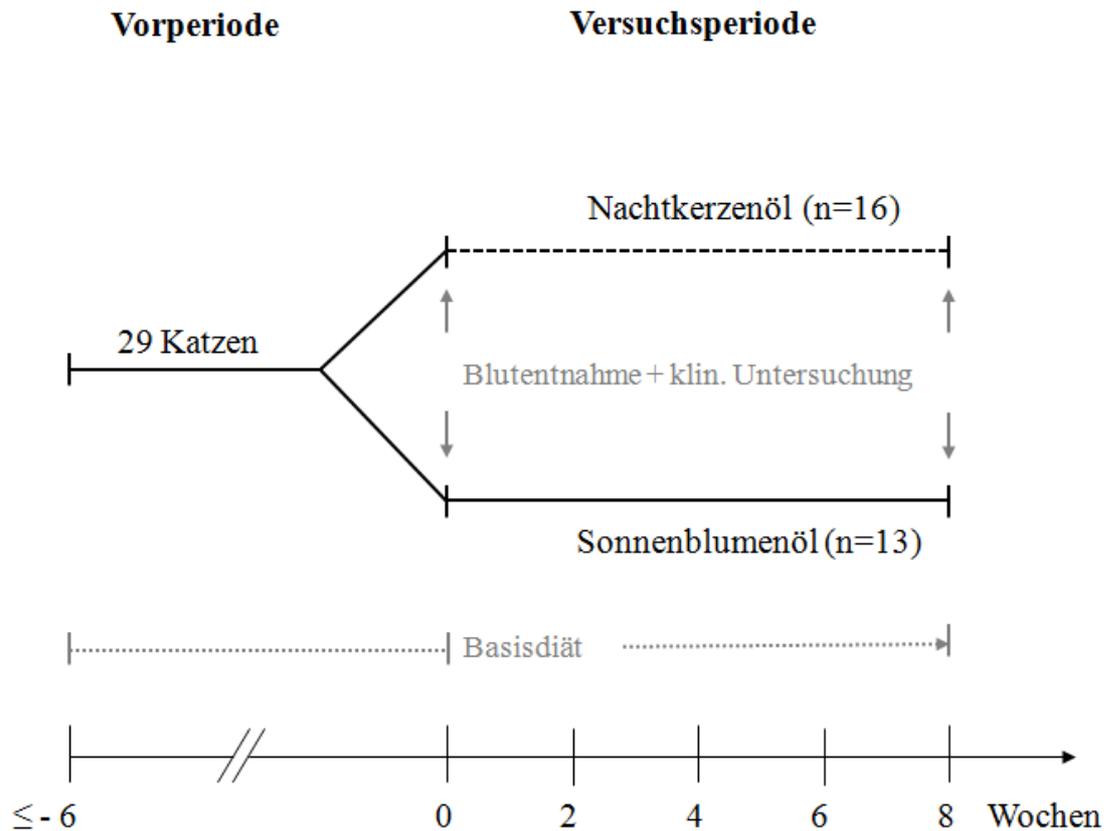


Abb. 15: Versuchsaufbau der Fütterungsstudie mit chronisch hautkranken Katzen unter Nachtkerzenöl- und Sonnenblumenölsatz

Aufgrund der dermatologisch abzusichernden Auswahlkriterien und der notwendigen fachkundigen Betreuung von Katzen mit chronischen Hauterkrankungen wurde der Fütterungsversuch von fünf niedergelassenen, dermatologisch fokussierten Tierärzten in Berlin, Hamburg, Wuppertal und Klagenfurt (Österreich) durchgeführt. Die Versuchstiere entstammten der Klientel der jeweiligen Tierarztpraxen und wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren entsprechend der Kriterien zur Versuchsteilnahme ausgewählt.

Einschlusskriterien für die Versuchsteilnahme:

- Adulte Katzen aus Privathaushalten, ausschließlich Wohnungshaltung
- Symptome: Juckreiz/gesteigerter Putztrieb - seit mindestens zwei Monaten oder zwei Saisonzyklen, Haut- und Haarveränderungen, selbst-induzierte Alopezie (entzündlich und nicht entzündlich), miliare Dermatitis, Exkorationen, eosinophile Plaques
- Reguläre Floh- und Wurmprophylaxe

Ausschlusskriterien:

- Flohspeichelallergie
- Futtermittelallergie als alleinige Ursache der Hautveränderung
- Milben- und Dermatophytenbefall
- Wurmbefall
- Entzündliche Erkrankungen anderer Organsysteme
- Therapiearten, die das Entzündungsgeschehen beeinflussen
- Fettsäuretherapie
- Glukokortikoid-Medikation
- Weitere antiinflammatorische Medikation

Weder die beteiligten Tierärzte, noch die Katzenhalter hatten Einfluss auf die Zuordnung der Tiere zu den Versuchsgruppen. Hierzu nutzten die Tierärzte eine nach dem Zufallsprinzip erstellte Liste mit Studiennummern, nach der jedem Tier zu Versuchsbeginn die Studiennummer chronologisch zugeteilt wurde. Mit den ebenfalls zahlencodierten Ölsupplementen entsprach dieses Vorgehen der Zielsetzung einer randomisierten, doppelt verblindeten und placebo-kontrollierten Studie.

3.5 Angewandte Methoden

3.5.1 Versuchsvorbereitung

3.5.1.1 Tierärzte

In Hinsicht der Versuchsdurchführung an mehreren tierärztlichen Einrichtungen und der engen Auswahlkriterien zur Studienteilnahme, die vorzugsweise für Katzen mit atopischem Syndrom (FAS) zutrafen, wurden bewusst dermatologisch fokussierte Tierärzte einbezogen. Ihnen werden klinisch auffällige Tierpatienten häufiger vorgestellt und mit annähernd gleicher diagnostischer Routine untersucht und behandelt. Dies ließ erwarten, nur optimal geeignete Tierpatienten einzubeziehen, um die angestrebten Tierzahlen zeitnah und mit übereinstimmender Versuchsdurchführung zu erreichen.

Die Kontaktaufnahme zu den Tierärzten und Studienvorstellung erfolgte persönlich durch den Studienbetreiber. Damit ließen sich individuelle Gegebenheiten der tierärztlichen Einrichtungen in der Versuchsplanung berücksichtigen und zu einem möglichst einheitlichen Vorgehen zusammenfassen. Zur Absicherung wurde ein Vorversuch durchgeführt.

Hierauf wurden ausführliche Versuchsunterlagen und Formulare für die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse, für Laboraufträge und Fütterungsprotokolle erarbeitet und den Tierärzten zur Verfügung gestellt (siehe Anhang).

3.5.1.2 Tierpatienten

Die Auswahl und Vorbereitung der Tierpatienten erfolgte durch die betreuenden Tierärzte im Rahmen ihrer Praxistätigkeit. Im Vorfeld des Versuchs wurden bei den klinisch auffälligen Katzen zuerst weitere Ursachen chronischer Hautveränderungen differentialdiagnostisch abgeklärt. Dem Diagnoseschema eines felinen atopischen Syndroms folgend, musste zudem eine mindestens sechswöchige Eliminationsdiät durchgeführt werden, um eine Futtermittelallergie auszuschließen. Hierfür wurde bei 24 von 29 Katzen die Studienbasisdiät aus Pferdefleisch und Pastinake verwendet. Beide Futterkomponenten galten bei den potentiellen Versuchstieren als zuvor noch nie oder zumindest nicht in dem letzten Jahr vor Studienteilnahme gefüttert. Die übrigen Katzen erhielten eine vergleichbare Eliminationsdiät mit Komponenten gleichen Anspruchs. Zwei der Katzen erhielten eine Dosennahrung mit Kängurufleisch und Pastinake (Firma Vet-Concept), eine weitere Katze ebenfalls Kängurufleisch, jedoch mit Amarant von einem anderen Hersteller, eine Katzen eine als hypoallergen ausgewiesene Diät

aus dem Fachhandel und eine Katze bekam das Trockenfutter „Hypoallergenic“ (Firma Royal Canin). Wurde keine oder nur eine leichte Verbesserung der langfristig bestehenden Hautveränderungen festgestellt, galt eine zugrundeliegende Futtermittelallergie als ausgeschlossen.

Für den Ausschluss einer Flohspeichelallergie erhielten die Katzen innerhalb der letzten vier Wochen vor Studienbeginn ein zugelassenes Antiparasitikum. Blieben die Hautveränderungen durch die Behandlung unbeeinflusst, galt eine Flohspeichelallergie als unwahrscheinlich. Zudem musste die Flohkontrolle in der klinischen Untersuchung negativ ausfallen. Der Ausschluss einer möglichen Wurminfektion erfolgte innerhalb der letzten sechs Wochen vor Studienbeginn mittels eines zugelassenen Breitbandanthelmintikums. Lebten die Katzen in einem Haushalt mit mehreren Tieren, wurden alle Tiere in dem Zeitrahmen gegen Floh- und Wurmbefall behandelt. Eine mögliche Infektion mit Milben oder Dermatophyten wurde durch die eingehende dermatologische Untersuchung der Katzen ausgeschlossen.

Bei Katzen, die aufgrund der häufig in Schüben auftretenden Hautveränderungen bei Atopie vorübergehend mit Glukokortikoiden oder anderen Medikamenten therapiert wurden, mussten die für labordiagnostische Allergietests üblichen Absetzfristen vor Versuchsteilnahme gewahrt bleiben. Es oblag der Einschätzung des betreuenden Tierarztes, ob eine Versuchsteilnahme ohne erhöhten Leidensdruck in Frage kam. Als Absetzfristen galt: 12 Wochen bei Depot-Glukokortikoide, vier Wochen bei oralen Glukokortikoiden, zwei Wochen bei topischen und lokalen Glukokortikoide, Cyclosporin und Antihistaminika. Eine vorübergehende Antibiose war bei bakteriellen Sekundärinfektionen zugelassen. Nötige Behandlungen wurden in den Datenblättern dokumentiert.

Ergänzungspräparate, beispielsweise Fettsäurensupplemente, oder Maßnahmen, die Entzündungsreaktionen beeinflussen könnten, mussten mindestens sechs Wochen vor Versuchsbeginn abgesetzt werden. Der Fütterungsversuch der Studie konnte erst beginnen, wenn alle Kriterien für das jeweilige Versuchstier erfüllt waren und die betreuenden Tierärzte dies in dem Untersuchungsprotokoll bestätigten.

3.5.1.3 Tierarzt-Tierhalter-Interaktionen

Um eine gute Compliance zu fördern, wurde vor Versuchsbeginn ein ausführliches Studienvorgespräch in den tierärztlichen Einrichtungen geführt. Hierzu gab es feste Ansprechpartner, die sowohl den Tierhaltern als auch dem Studienbetreiber während des gesamten Studienzeitraumes zur Verfügung standen. So konnte ein regelmäßiger und sicherer Informationsaus-

tausch gewahrt werden. Unterstützend wurden für Katzenhalter separate Unterlagen erstellt (siehe Anhang). Zielsetzung, Teilnahmebedingungen und der Ablauf des Fütterungsversuchs sowie die Möglichkeit, weitere Informationen auch direkt beim Studienbetreiber zu erhalten, waren hieraus ersichtlich. Das Einverständnis zur Teilnahme wurde schriftlich erteilt.

Zudem wurden Unterlagen zur Dokumentation tierbezogener Angaben erstellt, die vom Tierhalter jeweils zu Versuchsbeginn und Versuchsende auszufüllen waren. Hierdurch sollten neben der individuellen Einschätzung eine aktive Einbindung und Mitarbeit bei der Studie erwirkt werden. Ein zusätzlich vorbereitetes Fütterungsprotokoll wurde mit nach Hause gegeben. Es diente sowohl dem Tierhalter als auch dem Tierarzt zur Kontrolle der planmäßigen Versuchsdurchführung.

Da sich die Akquise geeigneter Tierpatienten aus bestehender Klientel der tierärztlichen Einrichtungen als nicht ausreichend herausstellte, wurden zusätzlich Patientenbesitzer über das Internet (Facebook-Seite, Firma Vet-Concept) auf die Studie aufmerksam gemacht. Hierzu wurde an Facebook-Nutzer im Umkreis von Berlin, Hamburg, Wuppertal und Klagenfurt, deren Interesse bei Katzen mit Hauterkrankungen lag und die Benachrichtigungen diesbezüglich zustimmten, eine Kurzinformation gesandt. 109 ernsthaft interessierte Katzenhalter füllten einen eigens dafür vorbereiteten Fragebogen aus und gaben Ihr Einverständnis zur telefonischen Kontaktaufnahme durch den Studienbetreiber. Dem folgten ausführliche Gespräche zur Patientenhistorie und einer möglichen Einbeziehung der Katzen in die Studie in Hinsicht der Teilnahmebedingungen. Eine absehbare Übereinstimmung wurde bei 19 Katzen festgestellt. Hier wurde der Kontakt zum versuchsbetreuenden Tierarzt hergestellt und die weiteren Versuchsvorbereitungen konnten wie unter Punkt 3.5.1.2 aufgeführt beginnen.

3.5.2 Futtermitteluntersuchung

3.5.2.1 Ölsupplemente

In Anlehnung an das Studienziel, die Wirkung von Nachtkerzenöl mit hohem Gehalt an γ -Linolensäure bei hautkranken Katzen zu untersuchen, kam den qualitativen Eigenschaften der Pflanzenöle eine besondere Bedeutung zu. Die Ölsupplemente wurden sensorisch als auch laboranalytisch untersucht, um neben den erwarteten Fettsäuregehalten auch die qualitätsbestimmenden Fettkennzahlen zu prüfen.

Von jeder im Fütterungsversuch verwendeten Charge Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl wurde eine 50 ml Probe in einem Erlenmeyerkolben entnommen. Die sensorische Prüfung erfolgte unmittelbar nach Probenahme hinsichtlich der Beschaffenheitsmerkmale kalt gepresster Öle nach den Leitsätzen für Speisefette und Speiseöle (2011). Beide Öle wurden bei einer Raumtemperatur von 22 °C geprüft (Tab. 18).

Tab. 18: Beschaffenheitsmerkmale der Ölsupplemente von kalt gepressten Ölen

Sensorische Parameter*	Nachtkerzenöl	Sonnenblumenöl
Farbe	gelblich	gelblich
Geruch	neutral	neutral
Geschmack	arteigen, nussig	arteigen, nussig
Konsistenz	flüssig	flüssig
Sediment	nicht sichtbar	nicht sichtbar
Trübung	klar	klar

* nach den Leitsätzen für Speisefette und Speiseöle (2011)

Die sich anschließenden laboranalytischen Untersuchungen wurden durch die Landwirtschaftliche Untersuchungs- und Forschungsanstalt, LUFA Nord-West, in Oldenburg durchgeführt. Aufgrund der Verwendung von zwei bekannten, kalt gepressten Ölen mit definiertem Bezug konzentrierte sich die Analytik der Ölproben auf deren Fettsäurezusammensetzung sowie der Peroxid- und Säurezahl als qualitätsbestimmende Parameter. Zur Minimierung von Qualitätseinbußen durch Licht, Sauerstoff, Wärme und zur repräsentativen Analyse der jeweiligen Charge erfolgten Versand und Lagerung in gut gefüllten, braunen Glasflaschen unter 25 °C.

3.5.2.1.1 Fettsäureanalytik

Die Fettsäurezusammensetzungen der Pflanzenöle wurden mittels Gaschromatografie nach anerkannten DGF-Einheitmethoden C-VI 11e (1998) der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft ermittelt, erweitert durch DGF-Einheitmethoden C -VI 10a (2000).

Hierbei wurde das zu analysierende Öl in tert-Butylmethylether (tBME) gelöst und mit Trimethylsulfoniumhydroxid (TMSH) bei Raumtemperatur umgeestert. Die entstandenen Methylester der Fettsäuren wurden mit einem Probenvolumen von 0,5 µl in die Kapillarsäule des Gaschromatografen injiziert und unter einem Druck von circa 5 Bar und mithilfe eines

Trärgases über die stationäre Trennphase der Säule geführt. Die verschiedenen Fettsäuremethylester wurden mittels Detektor gemessen und über elektrische Signale in einem Chromatogramm aufgezeichnet. Die Verweildauer (Retentionszeit) der Verbindungen in der Säule und deren Vergleich mit definierten Testsubstanzen erlaubten eine Identifizierung der enthaltenen Fettsäuren. Die quantitative Bestimmung der Fettsäureanteile erfolgte durch Berechnung der im Chromatogramm entstandenen Peak-Flächen, die anschließend in Relation zu den Peak-Flächen der Kalibriermessungen gesetzt wurden.

3.5.2.1.2 Peroxidzahl

Die Peroxidzahl wurde nach der modifizierten Methode nach Wheeler, DGF C-VI-6a, iodometrisch bestimmt. Sie diene als Gradmesser eines möglichen Fettverderbs, der sich vor allem durch das Ranzigwerden eines Fettes geäußert hätte. Zur Bestimmung wurde eine Probe von 5 g in Isooctan und Eisessigwasser gelöst und mit Kaliumjodid versetzt. Das freigesetzte Jod wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung und Stärke als Indikator bis zum Farbumschlag titriert und anschließend berechnet. Die Peroxidzahl gab damit die in der Probe enthaltene Menge an aktivem Sauerstoff an und wurde in Milli-Äquivalent Sauerstoff (meq O₂) pro kg Fett angegeben. Nach den Lebensmittelleitsätzen sollten native, unverdorben Öle Peroxidzahlen mit Gehalten bis 10 meq/kg aufweisen.

3.5.2.1.3 Säurezahl

Die Säurezahl wurde nach Methode DGF C-V 2 06 bestimmt und diene der Erfassung freier, nicht Triglycerid-gebundener Fettsäuren als Maß der Reinheit und möglicher Zersetzungsprozesse eines Öls. Sie widerspiegelte die Menge an Kaliumhydroxid (KOH) in mg, die gebraucht wurde, um die in 1 g Fett enthaltenen freien Fettsäuren zu neutralisieren. Kalt gepresste Öle, wie die in dem Fütterungsversuch verwendeten Pflanzenöle, sollten Säurezahlen zwischen 1 und 10 aufweisen. Zur Bestimmung wurde eine Ölmenge von 3 g bis 10 g in einen Erlenmeyerkolben eingewogen und in 50 ml eines Gemischs, bestehend aus gleichen Volumenanteilen Ethanol und Toluol, welches mit Kaliumhydroxid-Maßlösung (Konzentration von 0,1 mmol/l) gegen Phenolphthalein neutralisiert wurde, gelöst. Anschließend wurde die Lösung mit einigen Tropfen Phenolphthalein-Lösung versetzt und mit gleicher Kaliumhydroxid-Maßlösung bis zur bleibenden Rotfärbung titriert.

3.5.2.2 Grundfuttermittel

Die mittels Autoklavierung hergestellte Dosennahrung aus Pferdefleisch, Pastinake und Rapsöl wies eine Haltbarkeit von mindestens 24 Monaten auf. Demnach konnten alle Katzen während des Versuchs mit der gleichen Charge des Grundfuttermittels versorgt werden. Die Bestimmung der Gehalte an Rohnährstoffen und Mineralien erfolgte durch die Landwirtschaftliche Untersuchungs- und Forschungsanstalt, LUFA Nord-West Oldenburg (Tab. 19).

Tab. 19: Angewandte Methodik der LUFA Nord-West zur Analytik der Rohnährstoffe, Fettsäuren und Mineralien im Grundfuttermittel

Analyseparameter	Methodik	Methoden-Vorschrift
Feuchtigkeit	Trocknung	VO (EG) 152/2009, III, A
Rohprotein	Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl	VO (EG) 152/2009, III, C
Rohfett	Extraktion mit Petrolether	VO (EG) 152/2009, III, H
Rohfaser	Extraktion mit Schwefelsäure und Kalilauge	VO (EG) 152/2009, III, I
Rohasche	Veraschung	VO (EG) 152/2009, III, M
Calcium	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Phosphor	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Natrium	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Kalium	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Magnesium	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Linolsäure	Gaschromatografie Fettsäuremethylester	BVL L 13.00-27/2 - 13.00-26
α -Linolensäure	Gaschromatografie Fettsäuremethylester	BVL L 13.00-27/2 - 13.00-26
γ -Linolensäure	Gaschromatografie Fettsäuremethylester	BVL L 13.00-27/2 - 13.00-26
Arachidonsäure	Gaschromatografie Fettsäuremethylester	BVL L 13.00-27/2 - 13.00-26
Eisen	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Zink	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Kupfer	ICP-AES* nach Druckaufschluss	BVL F0096-2013-04
Jod	ICP-MS** nach Extraktion	VDLUFA Bd.VII, 2.2.2.3 #4
Selen	ICP-MS** nach Extraktion	DIN ISO 17294-2

* Abkürzung für: Atomemmissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

** Abkürzung für: Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

***Grundfuttermittel Cat Sana, Charge 17062016C1, Vet-Concept

3.5.3 Fütterungsversuch

Während der achtwöchigen Fütterungsphase wurden die Katzen von den Tierhaltern in ihrer gewohnten, häuslichen Umgebung versorgt. Eine ausreichende Menge Grundfuttermittel und das zahlencodierte Ölsupplement wurden den Tierhaltern unmittelbar nach der klinischen Untersuchung zu Versuchsbeginn zur Verfügung gestellt. Die Dosierung der Ölsupplemente

erfolgte mittels Pipette. Es wurden 28 Tropfen (1 ml Ölsupplement) pro Tag mit der Futtermittelration verabreicht. Hierzu erhielten die Tierhalter eine Fütterungsanweisung. Die Menge des Grundfutters richtete sich nach dem Gewicht der Katzen unter Berücksichtigung der Empfehlungen zum täglichen Energie- und Nährstoffbedarf (NRC 2006a). Die Futterzuteilung mit entsprechendem Öl erfolgte in zwei bis vier Mahlzeiten pro Tag. Die Tierhalter protokollierte die Tropfenzahl und eventuelle Auffälligkeiten in dem dafür vorgesehenen Fütterungsprotokoll (siehe Anhang).

3.5.3.1 Klinische Untersuchungen

Unmittelbar vor Beginn und nach Beendigung der Fütterungsphase wurden die Katzen vom betreuenden Tierarzt eingehend klinisch untersucht. Nach der Erhebung des Signalements der Tiere, insbesondere zu Rasse, Geschlecht, Alter und Kastration, wurden die Daten zur letzten Entwurmung, Flohbehandlung, bisherigen Fütterung und Medikationen der letzten sechs Wochen erfasst. Es folgte eine allgemeine klinische und spezielle dermatologische Untersuchung. Die Ergebnisse wurden in vorbereiteten Fragebögen dokumentiert (siehe Anhang).

Bestehende Hautirritationen wurden nach der anerkannten Bewertungs-Skala SCORFAD (Steffan et al., 2012) eingeschätzt. Diese erlaubte eine definierte Einteilung des Schweregrads der klinischen Symptome Pruritus, Exkorationen, miliare Dermatitis, eosinophile Plaques und selbst-induzierte Alopezie zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Die Ergebnisse der Beurteilung der Hautirritationen nach SCORFAD und deren Lokalisationen wurden in einem vorgefertigten „Bewertungsbogen“ dokumentiert (siehe Anhang).

3.5.3.2 Blutprobenentnahme

Im Rahmen der klinischen Untersuchungen erfolgte die venöse Blutentnahme mittels Punktion der *Vena cephalica antebrachii*. Hierfür wurden die Katzen manuell fixiert, die Vene mit einem Gummischlauch gestaut, der Punktionsbereich rasiert und mit Alkohol desinfiziert. Die Punktion erfolgte mit einer für Katzen geeigneten, sterilen Einmalkanüle aus dem Materialbestand der jeweiligen Praxiseinrichtungen. Die Tiere sollten vor Blutentnahme wenigstens vier Stunden gefastet haben.

Mindestens 2 ml venöses Blut wurden unmittelbar in EDTA-Röhrchen und mindestens 1 ml in Serum-Röhrchen aufgeteilt. Zur Verwendung kamen 2 ml K3E K3EDTA-Röhrchen (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen), sowie 1,3 ml K3E-Röhrchen und 1,3 ml Z-Röhrchen (Sarstedt AG & Co., Nürnberg). Die Serum-Röhrchen wurden 30 bis 60 Minuten

stehen gelassen und mit den vorhandenen Praxisgeräten nach Empfehlungen des Herstellers zur Gewinnung von Serum zentrifugiert. Serum- und Vollblut-EDTA-Röhrchen wurden mit den Patientendaten beschriftet und umgehend zur weiterführenden Analytik an das klinische Labor Laboklin GmbH & Co.KG, Bad Kissingen, gesandt.

3.5.3.3 Homemonitoring

Um die tägliche Fütterung der Ölsupplemente und eventuelle Auffälligkeiten zu erfassen, nutzten die Tierhalter das vorbereitete Fütterungsprotokoll. Besondere Aufmerksamkeit wurde vor allem der Futterakzeptanz, dem allgemeinen Befinden, der Vermeidung von Fremdfutterquellen und weiteren Umständen, beispielsweise die kontrollierte Fütterung bei Mehrkatzenhaushalten, geschenkt. Um die Katzenhalter während der Zeit gut zu betreuen und den geplanten Fütterungsverlauf zu unterstützen, erfolgte seitens des Studienbetreibers in den ersten Tagen nach Versuchsbeginn, sowie nach circa zwei und sechs Wochen ein Telefonanruf. Hierdurch konnten aufkommende Fragen geklärt, der Gesundheitsstatus der Katzen erfragt, Futter und Öle rechtzeitig nachgeliefert und der geplante Termin zur Abschlussuntersuchung sichergestellt werden. Der Kontakt zum Studienbetreiber wurde auch seitens der Tierhalter aktiv gesucht. Hier vor allem, um Hilfe in Problemsituationen zu erhalten, bei Über- oder Unterschreiten der Tropfenzahl oder auch nur um einen Statusbericht abzugeben. Bei akuter Verschlechterung der Hautveränderungen oder anderen gesundheitlichen Problemen, wurden die Katzenhalter direkt dem betreuenden Tierarzt überstellt.

3.5.4 Labordiagnostische Untersuchungen

Die labordiagnostischen Untersuchungen zur Bestimmung hämatologischer, blutchemischer und immunologischer Parameter erfolgten durch das Klinische Labor Laboklin GmbH, Bad Kissingen. Die Bestimmung der Fettsäuregehalte im Blutplasma der Tierpatienten wurde im Labor des Instituts für Tierernährung der Freien Universität Berlin durchgeführt. Dafür wurden die EDTA-Blutproben zuvor bei dem Labor Laboklin nach der hämatologischen Untersuchung zentrifugiert und das überstehende Plasma bis zur Verwendung bei minus 80 °C zwischengelagert.

3.5.4.1 Bestimmung des roten und weißen Blutbildes mit Differenzierung

Die hämatologischen Parameter Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten wurden mittels Durchflusszytometrie (Laserstreulicht-Methode) aus den EDTA-Blutproben bestimmt. Zur Einschätzung der hämatopoetischen Situation wurde zudem geprüft, ob eine Anisozytose oder Hypochromasie vorlag. Die Differenzierung der Leukozyten erfolgte in relativen und absoluten Zellzahlen zu folgenden Zellklassen: neutrophile Granulozyten, unterteilt in stab- und segmentkernige, Lymphozyten, Monozyten sowie eosinophile und basophile Granulozyten. Als Grundlage für die Auswertung dienten die Referenzwerte des Labors Laboklin.

3.5.4.2 Bestimmung von Cholesterin, Triglyceriden und Zink

3.5.4.2.1 Photometrische Messungen

Zur Kontrolle der Stoffwechselsituation bei Katzen mit Hauterkrankungen und der Fütterungseffekte wurden die Parameter Cholesterin, Triglyceride und Zink bestimmt. Hierzu erfolgte eine photometrische Messung der Serumproben mit dem Analysegerät Cobas® 8000 (Kooperation Roche, Hitachi) im Klinischen Labor Laboklin, Bad Kissingen.

3.5.4.2.1.1 Cholesterin

Bei der Cholesterinbestimmung handelte es sich um einen enzymatischen Farbttest. Die im Serum vorliegenden Cholesterinester wurden unter Einwirkung des Enzyms Cholesterinesterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Nachfolgend katalysierte die Cholesterinoxidase die Oxidation von Cholesterin zu Cholest-4-en-3-on und Wasserstoffperoxid, welches mit 4-Aminoantipyrin und Phenol unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen roten Chinoniminfarbstoff bildete. Die Farbintensität konnte photometrisch bestimmt und damit der Gehalt an Cholesterin ermittelt werden.

3.5.4.2.1.2 Triglyceride im Blutserum

Die Methode zur Bestimmung der Triglyceride im Serum beruhte auf der Arbeit von Wahlefeld (1974) unter Verwendung einer Lipoproteinlipase aus Mikroorganismen zur schnellen und vollständigen Hydrolyse von Triglyceriden zu Glycerin mit anschließender Oxidation zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid. Das entstandene Wasserstoffperoxid bildete unter der katalytischen Wirkung der Peroxidase mit 4-Aminophenazon

und 4-Chlorphenol in einer Endpunktreaktion nach Trinder einen roten Farbstoff. Die Farbintensität des gebildeten roten Farbstoffs ist direkt proportional zur Triglyceridkonzentration und konnte photometrisch gemessen werden.

3.5.4.2.1.3 Zink

Zink bildet nach der Abspaltung von Proteinen in alkalischer Lösung mit dem spezifischen Chromogen 5-Br-PAPS einen stabilen Farbkomplex, dessen Intensität der Zinkkonzentration in der Probe proportional ist. Interferenzen wurden durch die speziellen Reaktionsbedingungen und die spezifische Reagenzzusammensetzung (Firma LT-SYS) eliminiert.

3.5.4.3 Bestimmung der immunologischen Parameter

In Hinsicht der chronischen Hautveränderungen der Katzen fokussierten sich die Untersuchungen auf die im Blut messbaren Entzündungsmediatoren Interleukin 6 und Interleukin 8. Für die Bestimmung wurden die Serumproben über die gesamte Studienzeit gesammelt und bei - 80 °C gelagert. Die Aufbereitung der Proben und Testverfahren erfolgten erst im Anschluss und in einem Durchlauf, um zufällige Abweichungen zeitversetzter Messungen zu vermeiden. Aufgrund der Bindungsaffinität immunologisch aktiver Substanzen wurde für den Nachweis der felines Interleukine 6 und 8 in den Katzenserum ein ELISA gewählt.

3.5.4.3.1 Enzyme-linked immunosorbent-assay (ELISA)

Das antikörperbasierte Nachweisverfahren ermöglicht eine quantitative Bestimmung der gesuchten Zytokine. Wie in früheren Veröffentlichungen dazu beschrieben (Schwierk, 2011), können mit dem ELISA (Engvall and Perlmann, 1971) sowohl Antigene als auch Antikörper detektiert werden, auch bei sehr geringen Konzentrationen. Für die Bestimmung der felines Interleukine 6 und 8 wurden Sandwich-ELISA genutzt. Hierfür wurden die Serumproben auf mit spezifischem Antikörper vorbeschichteten Mikrotitrierplatten pipettiert und nach Bindung des Enzym-gekoppelten Sekundärantikörpers eine enzymatische Farbreaktion ausgelöst. Die Erfassung der Farbintensität erfolgte photometrisch bei 450 nm (ELISA - Reader LEDETECT 96, LabEXIM Products, Lengau, Österreich) und erlaubte mithilfe der mitgelieferten Standards eine softwarebasierte Eichkurve zur Bestimmung der Interleukinkonzentrationen in den Proben.

3.5.4.3.1.1 Interleukin IL-6

Für die Bestimmung der Konzentration von Interleukin 6 wurde der ELISA Cat Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit, ein spezieller Enzymimmunoassay für Katzen verwendet (Cat.No: MBS284478, MyBioSource, Inc., San Diego, USA). Es wurden Konzentrationen zwischen 6,25 pg/ml bis 400 pg/ml Serum erfasst. Die Sensitivität des Tests lag bei 2,1 pg/ml. Die Präzision wurde für den Intra-Assay mit CV = 8 % angegeben und für den Inter-Assay mit CV = 12 %. Bei der Durchführung des ELISAs wurde sich an den vom Hersteller vorgegeben Testablauf gehalten (Testbeschreibung unter www.mybiosource.com, Cat.No: MBS284478). Die Serumproben wurden unverdünnt eingebracht, da aufgrund der Vortests keine, den angegebenen Erfassungsbereich überschreitenden Konzentrationen zu erwarten waren.

3.5.4.3.1.2 Interleukin IL-8

Die quantitative Bestimmung von Interleukin 8 erfolgte mit dem ELISA Cat Interleukin 8 (IL-8) ELISA Kit (Cat.No: MBS106438, MyBioSource, Inc., San Diego, USA). Mit diesem Test-Kit konnten ebenfalls sehr geringe Konzentrationen an Interleukin 8 von 15,6 pg/ml bis 500 pg/ml Serum erfasst werden. Die Sensitivität des ELISAs wurde vom Hersteller mit 2,0 pg/ml und die Testpräzision mit CV < 15 % für Intra- und Inter-Assays angegeben. Auch bei diesem Test wurden die Serumproben unverdünnt in die Mikrotitrierplatten eingebracht und das Protokoll zur Durchführung eingehalten (Testbeschreibung unter www.mybiosource.com, Cat.No: MBS106438).

3.5.4.4 Bestimmung der langkettigen Fettsäuren im Plasma

Die Bestimmung der Fettsäuren erfolgte nach einer modifizierten Methode von Lepage and Roy (1986) im Labor des Instituts für Tierernährung der Freien Universität Berlin. Hierbei wurden die Fette im Plasma extrahiert und anschließend transmethyliert. Der Arbeitsanweisung folgend wurden 200 µl Blutplasma in ein verschließbares Glasröhrchen pipettiert und mit 4 ml Methanol:Toluol (4 : 1) mit internem Standard (Tridecanoic Acid; C13:0; 0,1 mg/ml) versetzt. Unter ständigem Mischen mittels Vortex wurden unter einem Abzug langsam 200 µl Acetylchlorid hinzugegeben und die Proben anschließend für zwei Minuten in einem Eisbad inkubiert. Es erfolgte eine weitere Zugabe von 200 µl Acetylchlorid. Die schrittweise Zugabe war in Hinsicht der starken Erwärmung und einer möglichen Gefahr des Siedeverzugs nötig. Die Röhrchen wurden fest verschlossen und im Wasserbad transmethyliert (1 h, 100 °C). Nach Abkühlen der Röhrchen wurden die Proben mit 10 ml

einer 6 %igen K_2CO_3 -Lösung versetzt und für zwei Minuten bei 200 G zentrifugiert. Der Überstand wurde vorsichtig abpipetiert und 1 μ l für die Gaschromatografie verwendet.

3.5.4.4.1 Gaschromatografie

Die Messung der Fettsäuren erfolgte mit dem Gaschromatografen Agilent Technologies 6890N mit Autosampler G2614A und Injektionsturm G2613A (Institut für Tierernährung, Freie Universität Berlin). Hierbei wurde ein Probenvolumen von 1 μ l der zuvor aufbereiteten Methylester der Fettsäuren in die Kapillarsäule des Gaschromatografen injiziert und unter einem Druck von circa 5 Bar und mithilfe des Trägergases Helium über die stationären Trennphasen der Säule (Agilent 112-8867 HP-88; 60 m/0,25 mm id/0,2 μ m) geführt. Die verschiedenen Fettsäurenmethylester wiesen aufgrund ihrer differentiellen Struktur unterschiedliche Verweilzeiten auf, die mittels Detektor gemessen und über elektrische Signale in einem Chromatogramm aufgezeichnet wurden. Die Verweildauer (Retentionszeit) der Verbindungen und deren Vergleich mit der definierten Testsubstanz (Interner Standard C:13) erlaubten eine Identifizierung der enthaltenen Fettsäuren. Die quantitative Bestimmung der Fettsäurenanteile erfolgte durch softwaregestützte Berechnungen (Programm: GC ChemStation Software Agilent Technologies) der im Chromatogramm entstandenen Peak-Flächen, die anschließend in Relation zu den Peak-Flächen der Kalibriermessungen (Supelco® 37 Component FAME Mix, Sigma-Aldrich) gesetzt wurden.

3.6 Statistische Auswertungen

Für die statistischen Auswertungen und die grafischen Darstellungen wurden die Software-Programme SPSS 22.0 und 24.0 (IBM Corporation, New York, USA) und Excel 2007 für Windows Betriebssysteme (Microsoft Corporation, Redmond, USA) genutzt. Die Verteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Lag eine Normalverteilung vor, erfolgte die weitere statistische Auswertung über die Mittelwertbestimmung und der ein- oder mehrfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $\alpha = 0,05$ angesetzt und im zutreffenden Fall Post-Hoc-Tests nach Bonferroni und Tukey angewendet, um die Unterschiede in den Versuchsgruppen zu überprüfen. Bei nicht normal verteilten Daten wurden die Medianwerte bestimmt und mittels Wilcoxon-Test analysiert. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ erfolgte die Prüfung der Gruppenunterschiede über den Mann-Whitney-U-Test. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen wurden durch Superskripte herausgestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Signalement

Von den 13 Katzen der SB-Gruppe waren 54 % (n=7) weiblichen und 46 % (n=6) männlichen Geschlechts. Die NK-Gruppe, 16 Katzen, wies mit 62,5 % (n=10) mehr weibliche und nur 37,5 % (n=6) männliche Tiere auf. Alle Katzen waren kastriert. Folgende Rassen und Mischungen waren vertreten: in der SB-Gruppe Europäisch Kurzhaar (n=11), Sphinx (n=1), Russisch Burma (n=1) und in der NK-Gruppe Europäisch Kurzhaar (n=12), British Kurzhaar (n=2), Siam-Mischling (n=1) und ein Main-Coon-Mischling (n=1). Das mittlere Lebensalter der Katzen der SB-Gruppe lag bei 7,4 Jahren, das der NK-Gruppe bei 6,2 Jahren. Der Altersunterschied der beiden Gruppen war nicht bedeutsam. Auch die Erhebung der Körpermasse der Tierpatienten zu Versuchsbeginn und Versuchsende zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die vorgegebene Fütterungsdauer von 56 Tagen wurde aufgrund der individuellen Compliance der Tierhalter und möglicher Praxistermine bei 22 der 29 Katzen (76 %) überschritten und bei zwei Katzen mit 53 und 55 Tagen geringgradig unterschritten. Zwischen der SB- und NK-Gruppe bestand kein wesentlicher Unterschied (Tab.20).

Tab. 20: Körpermasse, Alter und Fütterungsdauer (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB), der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Parameter	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	p -Werte		
						Öl- zugabe	Zeit	Inter- aktion
Körpermasse (kg)	4,57	4,47	4,90	4,79	0,159	0,485	0,091	0,881
Alter der Katzen (Jahre)		7,42		6,19	0,566		0,249	
Fütterungsdauer (Tage)		68,7		61,7	1,77		0,830	

Gruppen: NK t1, t2 (n=16), SB t1, t2 (n= 13), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d

Statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA

4.2 Klinische Untersuchungen

Aufgrund des angewandten, graduellen Bewertungssystems SCORFAD (Steffan et al., 2012) ergaben sich für die Präsenz und die Ausprägung des Symptoms Pruritus und der dermatologischen Veränderungen Alopezie, Exkorationen, miliare Dermatitis und eosinophile Plaques Werte zwischen „0“ und „4“. Der Wert „0“ wurde für „klinisch unauffällig“ gesetzt, der Wert „4“ für besonders ausgeprägte klinische Anzeichen. Da „0“-Werte bei Rechenoperationen

häufig ungünstige Ergebnisse bringen, wurden alle Einzelbewertungen der Studienpatienten für die statistische Auswertung jeweils um die Zahl „1“ erhöht (Tab 21).

Tab. 21: Graduelle Bewertung von Pruritus (P), Alopezie (A), Exkorationen (Ex), miliarer Dermatitis (MD) und eosinophile Plaques (EoP) der Katzen der SB-Gruppe (SB)***, der NK-Gruppe (NK)* vor (t1), nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Katzen	Gruppe	P ^{t1}	P ^{t2}	A ^{t1}	A ^{t2}	Ex ^{t1}	Ex ^{t2}	MD ^{t1}	MD ^{t2}	EoP ^{t1}	EoP ^{t2}
Lilly	NK	2	1	1	1	3	3	1	1	1	1
Missy	NK	4	1	1	1	3	3	1	1	1	2
Lio	NK	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1
Yuki	NK	2	3	2	3	1	3	2	1	2	1
Chiyo	NK	3	3	2	1	2	2	2	1	2	1
Louis	NK	1	1	2	1	1	3	3	1	1	2
Pepe	NK	4	2	5	1	5	3	1	1	1	1
Fluse	NK	2	2	2	3	1	2	2	2	1	3
Whoopie	NK	3	3	4	4	1	1	1	1	1	1
Trance	NK	4	5	4	4	1	2	2	3	1	1
Emily M	NK	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1
Motte	NK	3	3	5	4	2	1	1	1	1	1
Sammy	NK	4	4	1	1	1	1	2	4	1	2
Polly	NK	3	3	5	5	1	1	4	4	1	1
Möhrchen	NK	4	4	5	5	1	1	5	5	1	1
Gremlin	NK	3	2	3	2	1	1	2	1	1	1
Wilkinson	SB	3	3	1	1	4	1	3	4	3	1
Kuschel	SB	3	2	4	3	2	3	3	2	1	1
Samuel	SB	3	2	1	1	3	3	4	1	1	2
Roger	SB	4	3	2	1	1	1	1	1	3	1
Toni	SB	3	1	4	2	1	1	1	1	1	1
Zoe	SB	3	3	4	2	1	1	1	1	1	1
Shaggy	SB	4	2	5	1	3	1	4	4	1	1
Emily G	SB	2	2	5	4	1	1	1	1	1	1
Lilliefee	SB	4	4	5	5	1	1	1	4	1	1
Paris	SB	4	2	5	1	1	1	1	1	1	1
Tapsy	SB	4	4	3	3	1	1	1	1	1	1
Gwendolin	SB	3	1	5	2	1	1	1	1	4	2
Minou	SB	4	2	5	3	1	1	1	1	1	1

Gruppen NK t1, t2 (n=16), SB t1, t2 (n=13), NK * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, SB ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d

Bewertung: graduelle Einstufung klinischer Symptome nach SCORFAD, Steffan et al. (2012), modifiziert, Grad 1: nicht vorhanden, Grad 2: sehr mild, Grad 3: mild, Grad 4: moderat, Grad 5: schwer

Die modifizierten Werte ergaben keine Normalverteilung, weshalb sich die Ergebnisdarstellung auf die Medianwerte stützt (Tab.22). Insgesamt konnte für beide Gruppen eine Besserung der klinischen Symptomatik beobachtet werden. Ausnahmen gab es in der SB-Gruppe bei Katzen mit miliärer Dermatitis. Nach der Zufütterung von Sonnenblumenöl konnte hier keine Veränderung der Hautproblematik festgestellt werden. Ähnliches wurde in der NK-Gruppe bei Katzen mit Exkorationen festgestellt. Obwohl 57 % der klinisch auffälligen Katzen eine Besserung nach der Zufütterung von Nachtkerzenöl erfuhren und teilweise klinisch unauffällig wurden, zeigten andere Katzen der NK-Gruppe diese Hautveränderungen erst zum Fütterungsende. Ein deutlicher Unterschied war bei den Katzen mit Pruritus und Alopezie in der SB-Gruppe nach acht Wochen zu verzeichnen ($p < 0,05$). Im Vergleich zur NK-Gruppe ließen sich die Ergebnisse jedoch nicht statistisch absichern (Tab.22). Wurden die Effekte des Fütterungseinflusses für beide Gruppen verglichen, konnte jedoch für keines der beiden Symptome ein deutlicher Unterschied zwischen der NK- und SB-Gruppe bestätigt werden. Ergänzend wurde die Prävalenz der Symptome und Hautveränderungen überprüft.

Tab. 22: Klinische Untersuchung (Medianwerte) der SB-Gruppe (SB) und NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Dermatologische Parameter	SB				p-Wert		NK				p-Wert	
	t1 **	min/max	t2 **	min/max	Zeit ^{SB}	t1 *	min/max	t2 *	min/max	Zeit ^{NK}	NK/SB t1	NK/SB t2
Exkorationen	1,0	1,0/5,0	1,0	1,0/3,0	0,285	1,0	1,0/4,0	1,5	1,0/3,0	0,773	0,631	0,085
Miliare Dermatitis	1,0	1,0/5,0	1,0	1,0/5,0	1,000	2,0	1,0/4,0	1,0	1,0/4,0	0,429	0,317	0,957
Eosinophile Plaques	1,0	1,0/4,0	1,0	1,0/3,0	0,131	1,0	1,0/4,0	1,0	1,0/2,0	0,317	0,351	0,494
Alopezie	4,0 ^a	1,0/5,0	2,0 ^b	1,0/5,0	0,007	2,0	1,0/5,0	1,5	1,0/5,0	0,132	0,135	0,963
Pruritus	3,0 ^a	1,0/4,0	2,0 ^b	1,0/5,0	0,009	3,0	2,0/4,0	2,5	1,0/4,0	0,161	0,142	0,838

Gruppen NK t1, t2 (n=16), SB t1, t2 (n= 13), min, max: minimaler, maximaler Medianwert, * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d

Graduelle Einstufung nach SCORFAD, Steffan et al., 2012, modifiziert

Grad 1: nicht vorhanden, Grad 2: sehr mild, Grad 3: mild, Grad 4: moderat, Grad 5: schwer

p-Werte, Zeit_{NK}, Zeit_{SB}: Einfluss der Fütterungszeit, nach Gruppen getrennt, NK/SB t1, t2: Einfluss der Öle im Vergleich, Medianwerte mit unterschiedlichen Superskripten (^{a,b}) unterscheiden sich signifikant voneinander (p < 0,05), statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, Wilcoxon-Test, Mann-Whitney-U-Test

4.2.1 Katzen mit Pruritus

Zum Zeitpunkt der ersten klinischen Untersuchung, unmittelbar vor Fütterungsbeginn, wiesen 94 % der Katzen der NK-Gruppe (15/16) und alle Katzen der SB-Gruppe (13/13) das am häufigsten ausgeprägte Symptom Pruritus auf. Nach der Fütterungsphase zeigten 75 % der Katzen der NK-Gruppe (12/16) und 85 % der SB-Gruppe (11/13) Pruritus. Eine Besserung wurde bei 33 % der symptomatischen Katzen der NK-Gruppe (5/15) und bei 62 % der SB-Gruppe (8/13) beobachtet (Abb. 16).

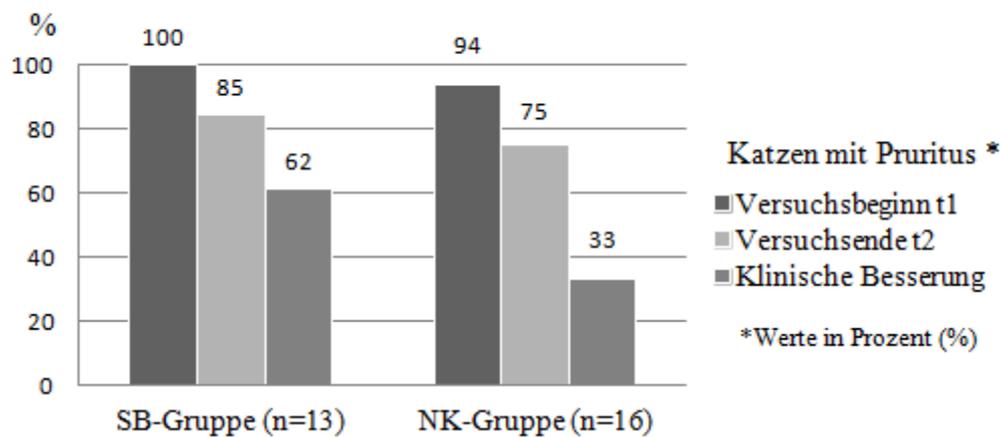


Abb. 16: Prozentualer Anteil von Katzen mit Pruritus

bezogen auf die Gesamtanzahl der SB-Gruppe und NK-Gruppe vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Sonnenblumen- und Nachtkerzenöl, ergänzend der prozentuale Anteil von Katzen mit klinischer Besserung, beurteilt nach SCORFAD

4.2.2 Katzen mit selbst-induzierter Alopezie

Bei 75 % der Katzen (12/16) der NK-Gruppe ließ sich zu Fütterungsbeginn eine selbst-induzierte Alopezie feststellen und betrug zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nur noch 44 % (7/16). In der SB-Gruppe sank die Präsenz von 85 % der Katzen (11/13) auf 62 % (8/13). Eine klinische Besserung konnte bei 50 % der NK-Gruppe (6/12) und bei 82 % der SB-Gruppe (9/11) beobachtet werden (Abb. 17).

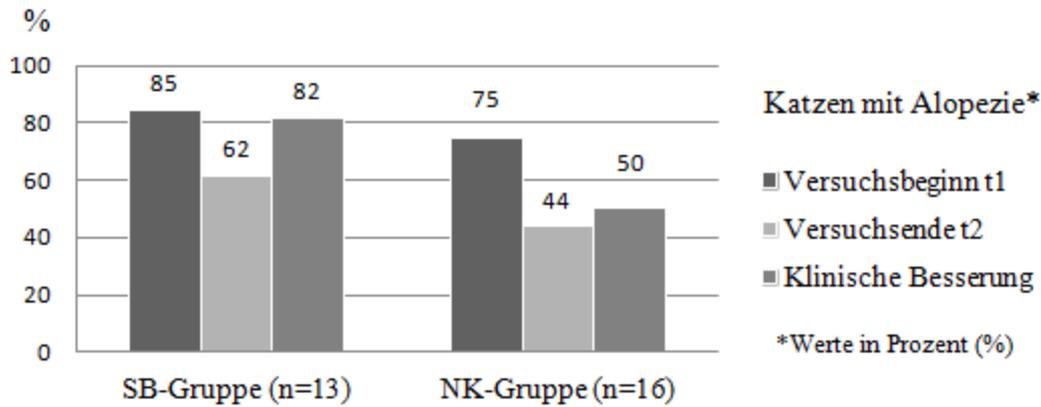


Abb. 17: Prozentualer Anteil von Katzen mit selbst-induzierter Alopezie bezogen auf die Gesamtanzahl der SB-Gruppe und NK-Gruppe vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Sonnenblumen- und Nachtkerzenöl, ergänzend der prozentuale Anteil von Katzen mit klinischer Besserung, beurteilt nach SCORFAD

4.2.3 Katzen mit Exkorationen

44 % der Katzen der NK-Gruppe (7/16) und 31 % der SB-Gruppe (4/13) wiesen zu Fütterungsbeginn Exkorationen auf. Zum Fütterungsende zeigten 50 % der NK-Gruppe (8/16) und 15 % der SB-Gruppe (2/13) diese Hautveränderung. Eine Besserung konnte bei 57 % der NK-Gruppe (4/7) und bei 50 % der SB-Gruppe (2/4) festgestellt werden (Abb. 18).

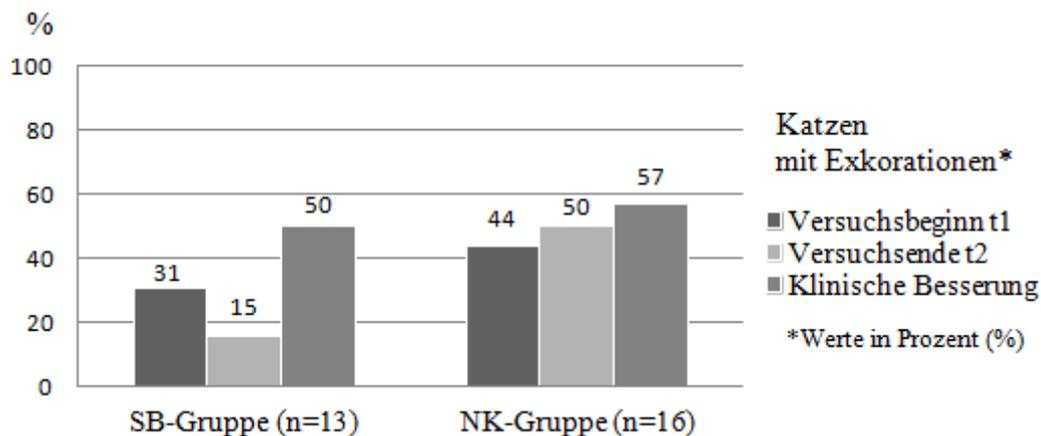


Abb. 18: Prozentualer Anteil von Katzen mit Exkorationen bezogen auf die Gesamtanzahl der SB-Gruppe und NK-Gruppe vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Sonnenblumen- und Nachtkerzenöl, ergänzend der prozentuale Anteil von Katzen mit klinischer Besserung, beurteilt nach SCORFAD

4.2.4 Katzen mit miliärer Dermatitis

Zu Fütterungsbeginn wiesen 63 % der Katzen der NK-Gruppe (10/16) und zum Fütterungsende nur noch 31 % (5/16) eine miliäre Dermatitis auf. Bei der SB-Gruppe ließ sich keine Änderung beobachten. Hier zeigten 31 % der Katzen (4/13) diese Hautveränderungen und dies zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Die Präsenz der klinischen Anzeichen wechselte bei den Tieren dieser Gruppe. Wurden lediglich die Veränderungen bei den zu Fütterungsbeginn klinisch auffälligen Tieren bewertet, ließ sich für beide Gruppen eine Besserung bei 50 % der Katzen (5/10) und (2/4) feststellen (Abb. 19).

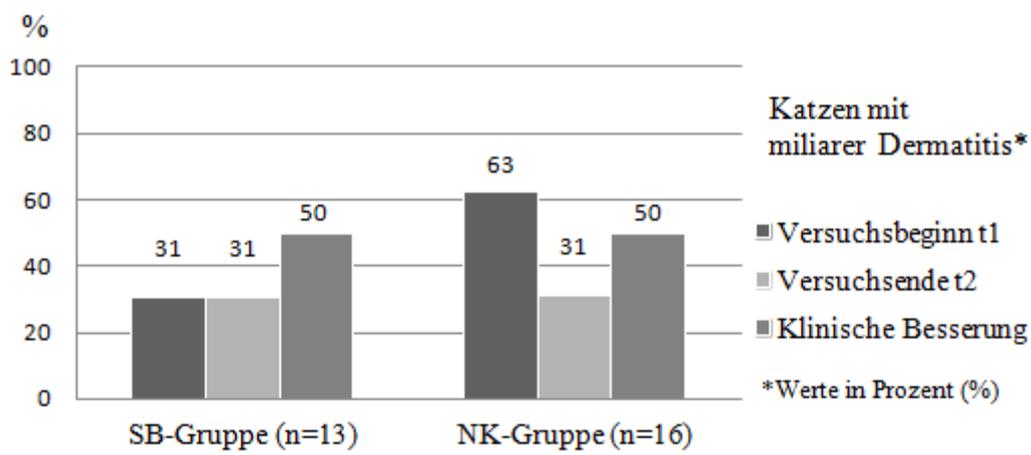


Abb. 19: Prozentualer Anteil von Katzen mit miliärer Dermatitis

bezogen auf die Gesamtanzahl der SB-Gruppe und NK-Gruppe vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Sonnenblumen- und Nachtkerzenöl, ergänzend der prozentuale Anteil von Katzen mit klinischer Besserung, beurteilt nach SCORFAD

4.2.5 Katzen mit eosinophilen Plaques

Nur 13 % der Katzen der NK-Gruppe (2/16) und 23 % der SB-Gruppe (3/13) zeigten zu Beginn eosinophile Plaques. Zum Fütterungsende wurde die Hautveränderung bei 25 % der NK-Gruppe (4/16) und 15 % der SB-Gruppe (2/13) beobachtet. Dabei wurden die beiden betroffenen Katzen der NK-Gruppe (2/2) klinisch unauffällig. Bei der SB-Gruppe waren es zwei von drei Katzen (2/3). Eine Katze zeigte eine Besserung der Hautveränderungen (1/3) (Abb. 20).

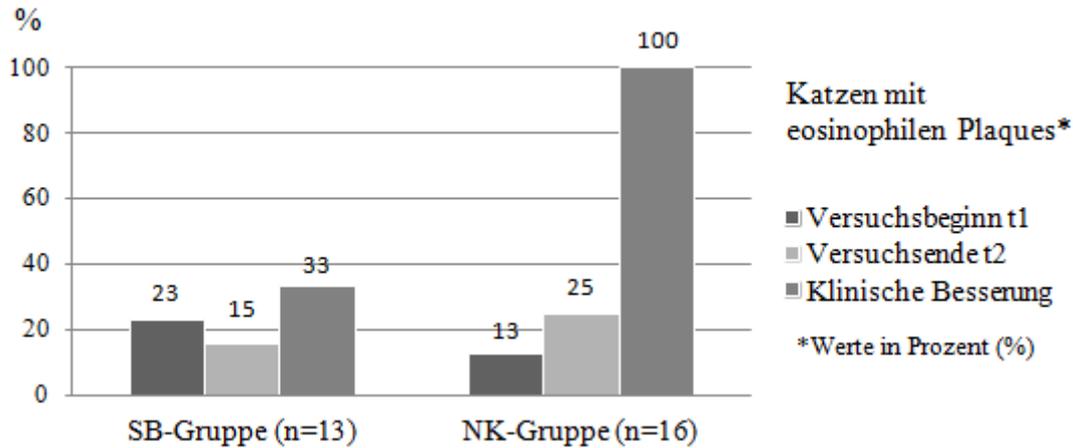


Abb. 20: Prozentualer Anteil von Katzen mit eosinophilen Plaques bezogen auf die Gesamtanzahl der SB-Gruppe und NK-Gruppe vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Sonnenblumen- und Nachtkerzenöl, ergänzend der prozentuale Anteil von Katzen mit klinischer Besserung, beurteilt nach SCORFAD

4.3 Laboruntersuchungen

Nicht von allen Patienten konnte zu Versuchsbeginn und -ende ausreichend Blut gewonnen und für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden. Limitierend waren der Stressfaktor für die Patienten durch den Praxisbesuch und die Manipulationen sowie Entnahme- und Transportfehler. Zur Beurteilung der hämatologischen und blutchemischen Ergebnisse wurden die Referenzwerte des Klinischen Labors Laboklin herangezogen.

4.3.1 Ergebnisse der hämatologischen Untersuchungen

Die Mittelwerte der hämatologischen Parameter lagen zu beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Referenzbereiche für adulte Katzen. Zwei Ausnahmen gab es. Der mittlere Hämatokritwert der NK-Gruppe war zu Versuchsbeginn in Hinsicht der Referenz zwischen 0,30 l/l und 0,44 l/l leicht erhöht (0,47 l/l). Ebenso lagen zwei Mittelwerte der absoluten Zahlen der eosinophilen Granulozyten erwartungsgemäß über dem Referenzbereich von 0,04 G/l bis 0,6 G/l (Tab. 4). In Abhängigkeit der Zufütterung von Nachtkerzenöl oder Sonnenblumenöl konnte in der NK-Gruppe eine Reduzierung der anfänglich erhöhten Mittelwerte der eosinophilen Granulozyten von 0,76 G/l auf 0,56 G/l beobachtet werden. Ebenso zeichnete sich ein Absinken der absoluten Zellzahlen der Leukozyten (von 8,27 G/l auf 7,15 G/l) und der segmentkernigen Granulozyten (von 4,78 G/l auf 3,79 G/l) ab. In der SB-Gruppe waren diese Entwicklungen nicht zu erkennen. Hier erhöhten sich die Zellzahlen

der eosinophilen Granulozyten von 0,58 G/l auf 0,73 G/l im Mittel. Die Ergebnisse ließen sich statistisch jedoch nicht absichern (Tab.23).

Tab. 23: Hämatologische Untersuchungen (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Parameter	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	p -Werte		
						Öl- zugabe	Zeit	Inter- aktion
Erythrozyten (T/l)	9,07	8,96	9,56	9,17	0,130	0,352	0,441	0,815
Hämatokrit (l/l)	0,43	0,43	0,47	0,44	0,007	0,100	0,340	0,368
Hämoglobin (g/l)	136	136	145	139	1,848	0,234	0,610	0,499
Leukozyten (G/l)	6,93 ^a	7,69	8,27 ^b	7,15	0,355	0,667	0,577	0,014
Thrombozyten (G/l)	269	285	278	278	14,10	0,911	0,736	0,418
Segmentkernige Granulozyten (G/l)	3,95	4,05	4,78	3,79	0,228	0,629	0,078	0,037
Lymphozyten (G/l)	2,23	2,72	2,51	2,61	0,191	0,883	0,114	0,316
Monozyten (G/l)	0,16	0,18	0,23	0,17	0,020	0,437	0,490	0,273
Eosinophile Granulozyten (G/l)	0,58 ^a	0,73	0,76 ^b	0,56	0,055	0,913	0,610	0,007
Basophile Granulozyten (G/l)	0	0,01	0	0,01	0,002	0,920	0,168	0,920
Stabkernige Granulozyten (G/l)	0	0,01	0	0	0,002	0,291	0,291	0,291

Gruppen NK t1 (n=16), NK t2 (n=15), SB t1 und SB t2 (n= 13), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d Mittelwerte mit unterschiedlichen Superskripten (^{a,b}) unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,05$), statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA, Post-Hoc-Tests nach Bonferroni und Tukey

4.3.2 Ergebnisse der blutchemischen Untersuchungen

In Hinsicht der gemessenen Konzentrationen von Zink, Triglyceriden und Cholesterin waren bei beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten erhöhte Cholesterinwerte im Blutserum auffällig (Tab. 24). Der Referenzbereich wird mit 1,8 mmol/l bis 3,9 mmol/l angegeben. Die gemessenen Werte lagen bei der SB-Gruppe bei 6,71 mmol/l und 6,75 mmol/l und bei der NK-Gruppe bei 5,87 mmol/l und 7,48 mmol/l. Ein weiterer Konzentrationsanstieg ließ sich bei der NK-Gruppe nach Nachtkerzenölaufütterung beobachten, für den sich in der statistischen Auswertung eine Tendenz abzeichnete.

Desweiteren wurden bei der SB-Gruppe zu Versuchsbeginn geringere Zinkkonzentrationen (11,4 μ mol/l) als in der NK-Gruppe ermittelt, die auch zu Versuchsende mit 11,5 μ mol/l präsent blieben. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der SB- und NK-Gruppe ließen sich zu keinem Messzeitpunkt statistisch absichern.

Tab. 24: Konzentration von Zink, Triglyceriden und Cholesterin (Mittelwerte) in den Blutseren der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Parameter	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	p - Werte		
						Öl- zugabe	Zeit	Inter- aktion
Zink (µmol/l)	11,38	11,53	13,43	12,65	0,632	0,238	0,997	0,862
Triglyceride (mmol/l)	0,72	0,82	0,94	0,93	0,095	0,558	0,978	0,507
Cholesterin (mmol/l)	6,71	6,75	5,87	7,48	0,328	0,807	0,089	0,118

Gruppen NK t1 und NK t2 (n=15), SB t1 und SB t2 (n=13), Zink SB t1 (n=12), * 1 ml Nachtkerzenöl \triangleq 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \triangleq 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d, statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA

4.3.3 Ergebnisse der Interleukin-Bestimmungen

In der SB-Gruppe konnte zum Ende des Fütterungsversuchs ein Anstieg der Konzentrationen von Interleukin 6 und Interleukin 8 beobachtet werden (Tab.6). Der Mittelwert von Interleukin 6 erhöhte sich für diese Gruppe von 28,45 pg/l auf 37,77 pg/l und der Mittelwert von Interleukin 8 von 45,40 pg/l auf 49,42 pg/l. Hingegen zeigte sich unter der Zufütterung von Nachtkerzenöl in der NK-Gruppe eine Absenkung der beiden Zytokinkonzentrationen. Hier reduzierten sich die Mittelwerte von Interleukin 6 von 24,59 pg/l auf 19,96 pg/l und von Interleukin 8 von 44,36 pg/l auf 42,68 pg/l. Die beobachteten Unterschiede in den Blutseren der SB- und NK-Gruppe waren zu keinem Messzeitpunkt abzusichern (Tab.25).

Zu berücksichtigen war eine ungleiche Gruppenstärke zu den Messzeitpunkten. Die Interleukin-8-Bestimmung konnte bei drei Katzen der NK-Gruppe nur zum Zeitpunkt des Fütterungsbeginns durchgeführt werden. Der Grund war ein zu geringer Probenumfang bei der zweiten Blutentnahme. Desweiteren wurden bei sechs Katzen der NK-Gruppe und vier Katzen der SB-Gruppe die Konzentrationen an Interleukin 6 zu beiden Messzeitpunkten mit dem Wert Null ausgewiesen. Bei vier Katzen der NK-Gruppe und drei Katzen der SB-Gruppe war dies bei einem der Messzeitpunkte der Fall. Da die Funktionalität des verwendeten Interleukin 6-ELISA-Tests gegeben war, deutete die Wertausgabe darauf hin, dass die Konzentration unter dem erfassbaren Bereich von 6,25 pg/ml Serum lag. Dieses Ergebnis ist in Hinsicht der Testgrenzen sowie der kurzen Halbwertszeit von Interleukin 6 im Blut und dessen differenzierter Präsenz bei lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen zu werten.

Tab. 25: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum der SB- und der NK-Gruppe vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Parameter	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	Öl- zugabe	p -Werte	
							Zeit	Inter- aktion
Interleukin 6 (pg/ml)	28,45	37,77	24,59	19,96	3,052	0,225	0,411	0,252
Interleukin 8 (pg/ml)	45,40	49,42	44,36	42,68	1,654	0,293	0,795	0,400

Gruppen NK t1, t2 IL-6 (n=8), NK t1 IL 8 (n=16) NK t2 IL 8 (n=13), SB t1 IL-6 (n= 9), SB t2 IL-6 IL (n=6), SB t1, t2 IL-8 (n=13), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d, Messverfahren: ELISA, statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA

4.3.4 Untersuchungen der Fettsäurekonzentrationen im Blutplasma

In Abhängigkeit der Zufütterung von Nachtkerzenöl konnte die Erwartung erhöhter Gehalte an γ -Linolensäure und Dihomo- γ -Linolensäure im Blutplasma der NK-Gruppe bestätigt werden (Tab. 26, Abb. 21).

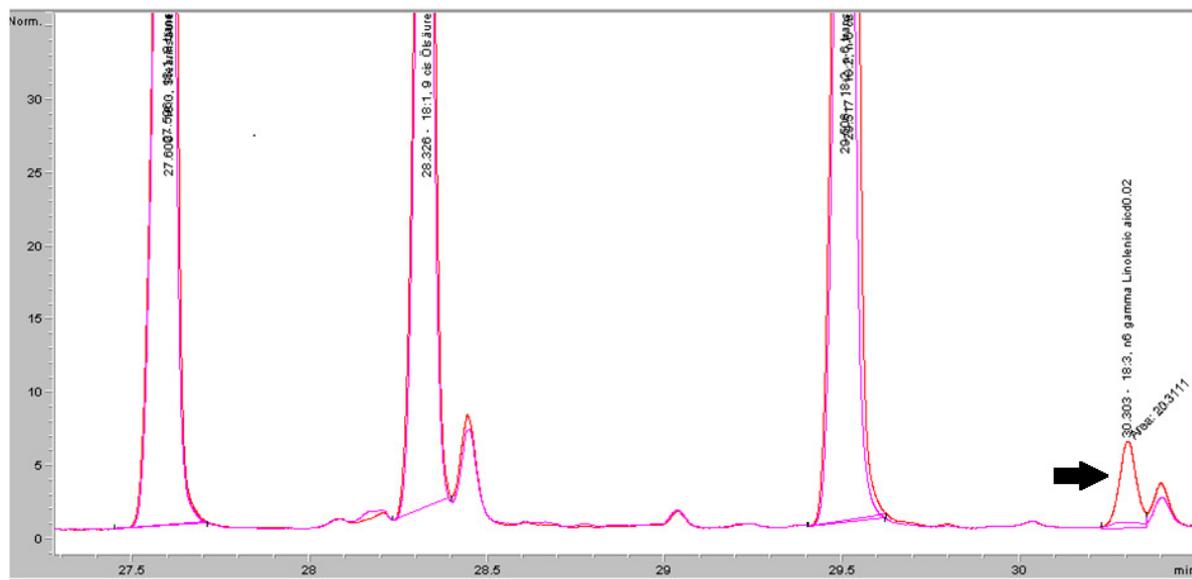


Abb. 21: Chromatographische Darstellung der Fettsäuregehalte der Plasmaprobe Studiennummer 1045 (rote Linie) nach Nachtkerzenölaufnahme. Der Pfeil weist auf den Peak von GLA. Der Anteil wird nach dem Flächeninhalt berechnet.

Während in der SB-Gruppe keine Änderungen erkennbar waren, stiegen unter der Zufütterung von Nachtkerzenöl die mittleren Konzentrationen der GLA von 0,01 % auf 0,58 % und der DGLA von 0,35 % auf 0,50 %. Für die NK-Gruppe ließ sich zudem eine Erhöhung der LA-Konzentration von 24,8 % auf 28,5 % in den Mittelwerten beobachten, obwohl beiden

Gruppen annähernd gleiche Mengen dieser Fettsäure zugeführt wurden. Diese Ergebnisse konnten statistisch abgesichert werden ($p < 0,05$). Dem entgegen steht eine leichte Absenkung der Konzentrationen der n-3-Fettsäuren DHA und EPA in beiden Versuchsgruppen. Die Beobachtungen konnten für die Mittelwerte der DHA in den Blutplasmen der NK-Gruppe als signifikant belegt werden ($p < 0,05$). Die Konzentrationen der AA blieben bei allen Katzen durch den Fütterungsversuch annähernd unverändert. Auffällig war zudem eine Absenkung der Pentadecansäure (C15:0) als Zeiteffekt nach Nachtkerzenölaufnahme. Ergänzend muss hinzugefügt werden, dass die Anfangskonzentrationen dieser gesättigten Fettsäure einen Gruppenunterschied aufzeigten, der sich zum zweiten Messzeitpunkt anglich.

Tab. 26: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Plasma der NK-Gruppe (NK) und der SB-Gruppe (SB) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl. Angabe in Prozent der Gesamtfettsäuren (%)

Fettsäuren (Trivialnamen)	Lipidname	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	p - Werte		
							Öl- zugabe	Zeit	Inter- aktion
Myristinsäure	C14:0	0,55	0,67	0,77	0,61	0,043	0,450	0,806	0,051
Pentadecansäure	C15:0	0,26	0,26	0,34 ^a	0,26 ^b	0,012	0,129	0,026	0,012
Palmitinsäure	C16:0	18,4	18,3	20,3	18,0	0,506	0,458	0,082	0,119
Palmitoleinsäure 9c	C16:1	1,04	0,99	1,09	0,98	0,042	0,860	0,249	0,753
Margarinsäure	C17:0	0,65	0,66	0,76	0,70	0,024	0,188	0,490	0,367
Stearinsäure	C18:0	21,8	22,2	23,5	21,4	0,660	0,690	0,159	0,121
Ölsäure	C18:1n9	14,4	13,7	14,9	13,3	0,377	0,873	0,091	0,716
Linolsäure LA	C18:2n-6	27,2	27,5	24,8 ^a	28,5 ^b	0,719	0,698	0,023	0,054
γ-Linolensäure GLA	C18:3n-6	0,03	0,02 ^a	0,01 ^c	0,58 ^b	0,038	0,000	0,000	0,000
α-Linolensäure ALA	C18:3n-3	2,36	2,29	2,57	2,50	0,171	0,663	0,793	0,973
Arachinsäure	C20:0	0,47	0,46	0,45	0,52	0,015	0,572	0,228	0,072
Eicosensäure	C20:1	0,21	0,53	0,32	0,55	0,097	0,715	0,241	0,781
Eicosadiensäure	C20:2	0,23	0,24	0,22	0,42	0,043	0,428	0,327	0,276
Dihomo-γ-Linolensäure	C20:3n-6	0,29	0,31 ^a	0,35	0,50 ^b	0,019	0,016	0,175	0,431
Eicosatriensäure	C20:3n-3	0,42	0,41	0,40	0,58	0,038	0,328	0,285	0,262
Arachidonsäure AA	C20:4n-6	9,18	8,36	8,56	7,74	0,348	0,533	0,292	0,910
Eicosapentaensäure EPA	C20:5n-3	1,46	1,16	1,39	1,27	0,089	0,372	0,250	0,931
Behensäure	C22:0	0,17	0,19	0,17	0,17	0,009	0,472	0,777	0,931
Docosahexaensäure DHA	C22:6n-3	0,76	0,60	0,52 ^a	0,44 ^b	0,063	0,371	0,013	0,480
Lignocerinsäure	C24:0	0,35	0,36	0,39	0,32	0,022	0,868	0,411	0,359
Nervonsäure	C24:1	0,80	0,76	0,67	0,76	0,035	0,339	0,890	0,442

Gruppen SB t1 (n=13), SB t1 C20:3n-6, C22:0 (n=9), SB t2 (n=12), SB t2 C20:3n-6, C22:0 (n=8), NK t1 (n=16), NK t1 C20:3n-6, C22:0 (n=11), NK t2 (n=13), NK t2 C20:3n-6, C22:0 (n=9), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ-Linolensäure), ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Mittelwerte mit unterschiedlichen Superskripten (^{a,b,c}) unterscheiden sich signifikant voneinander (p < 0,05), statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA, Post-Hoc-Tests nach Bonferroni und Tukey.

4.3.5 Ergebnisse in Abhängigkeit der Hautveränderungen

Die im Studienprotokoll vorgesehene zeitgleiche klinische Untersuchung und Blutprobenentnahme bei den Patienten erlaubte eine differenzierte Auswertung der Laborergebnisse in Hinsicht der zu Versuchsbeginn gezeigten Hautveränderungen (Tab.8-12).

Auffällige Über- oder Unterschreitungen der Referenzwerte in den Gesamtgruppen bestätigten sich auch bei der selektiven Betrachtung. So zeichneten sich bei allen Gruppen deutlich erhöhte Cholesterinkonzentrationen ab ($> 5,62$ mmol/l). Grenzwertige oder leicht erhöhte Hämatokritwerte (0,44 l/l bis 0,47 l/l) wurden hingegen nur in der NK-Gruppe beobachtet. Reduzierte mittlere Konzentrationen von Zink ($< 12,2$ μ mol/l) zeigten sich insbesondere in der SB-Gruppe. Der Beurteilung lagen die Referenzwerte des Labors Laboklin zugrunde, wonach Werte zwischen 12,2 und 15,3 μ mol/l als normal gelten.

Die dem Krankheitsbild der atopischen Dermatitis nach zu erwartenden erhöhten absoluten Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten bestätigten sich zu Versuchsbeginn auch in Abhängigkeit der Hautveränderungen in beiden Gruppen ($> 0,6$ G/l). Jedoch konnte eine ungleiche Tendenz zu Versuchsende beobachtet werden. Während die Werte für die SB-Gruppe weiter anstiegen, konnte bei den Katzen der NK-Gruppe ein deutliches Absinken der mittleren absoluten Zellzahlen verzeichnet werden. Statistisch ließ sich dieses Ergebnis für Katzen mit Pruritus, selbst-induzierter Alopezie, Exkorationen und miliare Dermatitis bestätigen (Tab.8-11).

In den selektiven Auswertungen nach klinisch präsenten Hautveränderungen zeichnete sich bei der NK-Gruppe zudem ein leichter Rückgang der mittleren absoluten Zellzahlen der Leukozyten, der segmentkernigen Granulozyten und der Konzentration des Zytokins Interleukin 8 ab (Tab.8-11). In der SB-Gruppe waren diese Tendenzen nicht zu erkennen.

4.3.5.1 Katzen mit Pruritus

In Abhängigkeit der Zufütterung von Nachtkerzenöl oder Sonnenblumenöl konnten bei Katzen mit dem Symptom Pruritus Unterschiede in den Gruppen festgestellt werden (Tab.8). Am auffälligsten war erneut das Absinken der mittleren, absoluten Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten in der NK-Gruppe von 0,79 G/l auf 0,56 G/l. Dem gegenüber zeigte sich in der SB-Gruppe ein Anstieg von 0,58 G/l auf 0,73 G/l.

Die gleiche Beobachtung wurde für die mittlere Konzentration von Interleukin 8 in den beiden Gruppen gemacht. Während sich in der NK-Gruppe die gemessenen Werte von 44,4 pg/l auf 42,7 pg/l reduzierten, stiegen sie bei der SB-Gruppe von 45,4 pg/l auf 49,4 pg/l. Für das Zytokin Interleukin 6 konnte für beide Gruppen eine Reduzierung der gemessenen Konzentrationen ermittelt werden, in der NK-Gruppe von 19,7 pg/l auf 16,0 pg/l und in der SB-Gruppe von 28,4 pg/l auf 25,2 pg/l. Die mittleren Zellzahlen der Leukozyten, eosinophilen und segmentkernigen Granulozyten zeigten auch für diese Auswertung ein Absinken der Werte in der NK-Gruppe (Tab. 27). Die ermittelten Unterschiede erwiesen sich statistisch jedoch als nicht signifikant. Unterschiedlich war hingegen die Gruppenpräsenz bei den Mittelwerten dieser Parameter ($p < 0,05$). Bis auf die unter Punkt 4.3.5. aufgeführten generellen Abweichungen lagen die weiteren hämatologischen Parameter auch bei dem enger gefassten Patientenkreis zu beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Referenzbereiche für adulte Katzen.

Tab. 27: Katzen mit Pruritus. Hämatologie, Blutchemie, Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Parameter	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	p -Werte		
						Öl- zugabe	Zeit	Inter- aktion
Erythrozyten (T/l)	9,07	8,96	9,59	9,26	0,133	0,275	0,542	0,934
Hämatokrit (l/l)	0,43	0,43	0,47	0,45	0,007	0,056	0,546	0,586
Hämoglobin (g/l)	136	136	144	140	1,898	0,274	0,735	0,615
Leukozyten (G/l)	6,93 ^a	7,69	8,45 ^b	7,43	0,357	0,500	0,662	0,022
Thrombozyten (G/l)	269	285	276	276	14,59	0,946	0,769	0,416
Segmentkernige Granulozyten (G/l)	3,95 ^a	4,05	4,89 ^b	3,93	0,231	0,492	0,091	0,045
Lymphozyten (G/l)	2,23	2,72	2,54	2,74	0,196	0,775	0,074	0,439
Monozyten (G/l)	0,16	0,18	0,23	0,19	0,021	0,361	0,583	0,344
Eosinophile Granulozyten (G/l)	0,58 ^a	0,73	0,79 ^a	0,57	0,056	0,796	0,501	0,005
Zink ($\mu\text{mol/l}$)	11,4	11,5	13,4	12,7	0,643	0,238	0,997	0,862
Triglyceride (mmol/l)	0,72	0,82	0,96	0,93	0,097	0,558	0,978	0,507
Cholesterin (mmol/l)	6,71	6,75	6,00	7,48	0,330	0,807	0,089	0,118
Interleukin 6 (pg/ml)	28,4	25,2	19,7	16,0	2,461	0,275	0,301	0,947
Interleukin 8 (pg/ml)	45,4	49,4	44,4	42,7	1,654	0,293	0,795	0,400

Gruppen NK t1 (n=15) , IL-6 (n=10), IL 8 (n=15), NK t2 (n=14), IL-6 (n=10), IL 8 (n=12), SB t1, t2 (n=13), IL-6 (n=9), IL 8 (n=13), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (α -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d, Mittelwerte mit unterschiedlichen Superskripten (^{a,b}) unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,05$), statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA, Post-Hoc-Tests nach Bonferroni und Tukey.

4.3.5.2 Katzen mit selbst-induzierter Alopezie

Auch die Laborergebnisse bei Katzen mit Alopezie zeigten zwischen der NK- und SB-Gruppe leichte Unterschiede (Tab.28). Auffällig war bei der NK-Gruppe wieder eine Abnahme der absoluten Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten von 0,84 G/l auf 0,63 G/l. Bei der SB-Gruppe ergab sich diesbezüglich ein Anstieg der Mittelwerte von 0,56 G/l auf 0,70 G/l im Mittel. Bei den gemessenen Zytokinen wurde für Interleukin 8 eine Konzentrationsabnahme in der NK-Gruppe von 46,7 pg/l auf 43,6 pg/l beobachtet, in der SB-Gruppe hingegen eine Erhöhung von 46,0 pg/l auf 52,4 pg/l. Die Unterschiede ließen sich statistisch jedoch nicht absichern. Hingegen konnte das Absinken der absoluten Zahlen der segmentkernigen Granulozyten in der NK-Gruppe von 4,99 G/l auf 3,89 G/l als signifikant belegen ($p < 0,05$).

Tab. 28: Katzen mit Alopezie. Hämatologie, Blutchemie, Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Parameter	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	p - Werte		
						Öl- zugabe	Zeit	Inter- aktion
Erythrozyten (T/l)	9,13	9,17	9,77	9,30	0,146	0,397	0,647	0,542
Hämatokrit (l/l)	0,43	0,44	0,47	0,44	0,008	0,160	0,739	0,297
Hämoglobin (g/l)	135	137	145	139	2,006	0,320	0,940	0,350
Leukozyten (G/l)	6,72	7,29	8,66	7,38	0,426	0,371	0,359	0,036
Thrombozyten (G/l)	235	253	284	287	14,18	0,231	0,711	0,412
Segmentkernige Granulozyten (G/l)	3,64	3,57	4,99 ^a	3,89 ^b	0,246	0,187	0,045	0,070
Lymphozyten (G/l)	2,37	2,84	2,55	2,66	0,235	1,000	0,227	0,467
Monozyten (G/l)	0,14	0,16	0,27	0,18	0,025	0,155	0,431	0,175
Eosinophile Granulozyten (G/l)	0,56 ^a	0,70	0,84 ^b	0,63	0,063	0,482	0,504	0,027
Zink (µmol/l)	11,4	11,5	12,5	11,1	0,531	0,782	0,608	0,542
Triglyceride (mmol/l)	0,75	0,72	0,71	0,51	0,064	0,402	0,375	0,479
Cholesterin (mmol/l)	6,98	6,89	5,62	6,35	0,287	0,269	0,372	0,228
Interleukin 6 (pg/ml)	29,2	24,4	11,1	12,6	2,635	0,114	0,655	0,398
Interleukin 8 (pg/ml)	46,0	52,4	46,7	43,6	1,862	0,261	0,648	0,262

Gruppen NK t1 (n=12), NK t2 (n=11), NK IL-6 (n=7), NK t1 IL-8 (n=4), NK t2 IL-8 (n=2), SB t1, t2 (n=11), SB IL-6 (n=8), SB IL-8 (n=2), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d, Mittelwerte mit unterschiedlichen Superskripten (^{a,b}) unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,05$), statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA, Post-Hoc-Tests nach Bonferroni und Tukey.

4.3.5.3 Katzen mit miliärer Dermatitis

Katzen mit miliärer Dermatitis waren in der NK-Gruppe deutlich stärker repräsentiert (n=10) als in der SB-Gruppe (n=4). Entsprechend vorsichtig sind die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu interpretieren, die sich bei den Mittelwerten der Erythrozytenzahlen, der Hämoglobinwerte und der Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns nachweisen ließen ($p < 0,05$) (Tab. 29). Zu Versuchsende blieben nur die Mittelwerte von Hämoglobin signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Auffällig waren erneut die zu allen Messzeitpunkten erhöhten absoluten Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten. Bei der SB-Gruppe war ein Anstieg der mittleren Zellzahlen zu Versuchsende zu beobachten (von 0,73 G/l zu 0,95 G/l). Bei der NK-Gruppe zeichnete sich ein leichtes Absinken der Zellzahlen ab (0,72 G/l zu 0,69 G/l). Die Unterschiede waren jedoch auch bei dieser Auswertung nicht abzusichern. Hingegen zeichnete sich in der SB-Gruppe zum zweiten Messzeitpunkt eine deutliche Erhöhung der mittleren Cholesterinkonzentration ab ($p < 0,05$) (Tab. 29).

Tab. 29: Katzen mit miliärer Dermatitis. Hämatologie, Blutchemie, Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzen- und Sonnenblumenöl

Parameter	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *	SEM	p -Werte		
						Öl-zugabe	Zeit	Inter-aktion
Erythrozyten (T/l)	8,44 ^a	8,04	9,85 ^b	9,46	0,210	0,006	0,357	0,654
Hämatokrit (l/l)	0,44	0,41	0,47	0,45	0,010	0,076	0,271	0,712
Hämoglobin (g/l)	134 ^a	131 ^c	149 ^b	146 ^d	2,213	0,002	0,590	0,774
Leukozyten (G/l)	7,68	8,39	8,00	7,39	0,492	0,850	0,969	0,239
Thrombozyten (G/l)	420 ^a	393	247 ^b	253	21,78	0,018	0,383	0,477
Segmentkernige Granulozyten (G/l)	4,70	4,73	4,56	3,97	0,295	0,653	0,392	0,355
Lymphozyten (G/l)	2,05	2,48	2,50	2,52	0,290	0,804	0,440	0,507
Monozyten (G/l)	0,20	0,18	0,22	0,18	0,027	0,839	0,243	0,649
Eosinophile Granulozyten (G/l)	0,73	0,95	0,72	0,69	0,067	0,565	0,348	0,133
Zink ($\mu\text{mol/l}$)	9,87	12,00	13,16	13,67	1,042	0,481	0,540	0,717
Triglyceride (mmol/l)	0,61	1,06	0,78	0,80	0,121	0,908	0,436	0,463
Cholesterin (mmol/l)	5,85 ^a	7,05 ^b	6,03	6,58	0,382	0,975	0,031	0,191
Interleukin 6 (pg/ml)	31,5	38,0	17,0	19,5	3,385	0,194	0,304	0,640
Interleukin 8 (pg/ml)	50,2	43,2	45,0	43,0	2,214	0,693	0,278	0,589

Gruppen NK t1 (n=10), NK t2 (n=9), NK t2 IL 8 (n=8), NK IL-6 (n=6), SB t1, t2 (n= 4), SB t1 Zn (n=3), SB IL-6 (n=3), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d, Mittelwerte mit unterschiedlichen Superskripten (^{a,b}), (^{c,d}) unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,05$), statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA, Post-Hoc-Tests nach Bonferroni und Tukey.

4.3.5.4 Katzen mit Exkorationen

Auch für diese Hautveränderung ließ sich in der NK-Gruppe ein Absinken der erhöhten absoluten Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten von 0,70 G/l zu Versuchsbeginn auf 0,50 G/l zu Versuchsende beobachten. Die Zellzahlen lagen somit zum zweiten Messzeitpunkt in dem für adulte, gesunde Katzen angegebenen Referenzbereich von 0,04 G/l bis 0,6 G/l. In der SB-Gruppe erhöhten sich hingegen die Werte während der Fütterungsphase von 0,73 G/l auf 0,95 G/l. Nachtkerzenöl führte bei Katzen mit Exkorationen zu einer signifikanten Reduktion von Interleukin 6 ($p < 0,05$). Desweiteren sank in Abhängigkeit der Fütterungsdauer von Nachtkerzenöl die mittlere Thrombozytenzahl, während sich der mittlere Cholesteringehalt in dieser Gruppe erhöhte. Auch diese beiden Ergebnisse ließen sich statistisch absichern ($p < 0,05$) (Tab. 30).

Tab. 30: Katzen mit Exkorationen. Hämatologie, Blutchemie und Interleukin 6 (Mittelwerte) der SB-Gruppe (SB) und der NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Parameter					SEM	p -Werte		
	SB t1 **	SB t2 **	NK t1 *	NK t2 *		Öl- zugabe	Zeit	Inter- aktion
Erythrozyten (T/l)	8,44	8,04	9,41	9,06	0,232	0,049	0,704	0,509
Hämatokrit (l/l)	0,44	0,41	0,47	0,45	0,011	0,282	0,155	0,637
Hämoglobin (g/l)	134	131	143	136	3,294	0,539	0,520	0,964
Leukozyten (G/l)	7,68	8,39	8,10	6,50	0,484	0,613	0,574	0,191
Thrombozyten (G/l)	420	393	289 ^a	269 ^b	24,00	0,095	0,036	0,637
Segmentkernige Granulozyten (G/l)	4,70	4,73	4,94	3,82	0,406	0,824	0,297	0,279
Lymphozyten (G/l)	2,05	2,48	2,23	2,07	0,196	0,815	0,519	0,307
Monozyten (G/l)	0,20	0,18	0,23	0,13	0,039	0,965	0,437	0,611
Eosinophile Granulozyten (G/l)	0,73 ^a	0,95	0,70 ^b	0,50	0,097	0,472	0,967	0,048
Zink (µmol/l)	9,87	12,0	13,8	12,0	0,989	0,436	0,650	0,392
Triglyceride (mmol/l)	0,61	1,06	1,30	1,05	0,177	0,621	0,946	0,081
Cholesterin (mmol/l)	5,85	7,05	6,30 ^a	9,14 ^b	0,684	0,639	0,026	0,479
Interleukin 6 (pg/ml)	31,5	38,0	18,1 ^a	13,1 ^b	3,255	0,022	0,882	0,307
Interleukin 8 (pg/ml)	50,2	43,2	47,6	44,9	2,724	0,981	0,456	0,778

Gruppen NK t1 (n=7), NK t2 (n=6), NK t2 IL 8 (n=5), NK IL-6 (n=6), SB t1, t2 (n= 4), SB t1 Zn (n=3), SB IL-6 (n=3), * 1 ml Nachtkerzenöl \cong 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d, ** 1 ml Sonnenblumenöl \cong 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d, Mittelwerte mit unterschiedlichen Superskripten (^{a,b}) unterscheiden sich signifikant voneinander ($p < 0,05$), statistische Methoden: Kolmogorov-Smirnov-Test, ANOVA, Post-Hoc-Tests nach Bonferroni und Tukey.

4.3.5.5 Katzen mit eosinophilen Plaques

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigten drei Katzen der SB-Gruppe (3/16) und zwei Katzen der NK-Gruppe (2/13) eosinophile Plaques als bezeichnende Hautveränderung (Tab. 31). Nach der Zufütterung der Öle, zum Zeitpunkt der zweiten klinischen Untersuchung (t2), war nur noch eine Katze aus der SB-Gruppe symptomatisch. Die anderen vier Katzen wurden bezüglich dieser Hautveränderung klinisch unauffällig. Hingegen entwickelten sich bei vier Katzen der NK-Gruppe (4/16) und bei einer Katze der SB-Gruppe (1/13) erst zum zweiten Untersuchungszeitpunkt eosinophile Plaques (Tab. 31). Diese Tiere zeigten zu Studienbeginn andere dermatologische Veränderungen. Die geringen Fallzahlen ließen keine repräsentative Bewertung zum Einfluss der Ölzufütterung zu. Eine statistische Auswertung wurde daher nicht vorgenommen.

Tab. 31: Katzen mit eosinophilen Plaques. Graduelle Bewertung der klinischen Untersuchung der SB-Gruppe (SB) und NK-Gruppe (NK) vor (t1) und nach (t2) der Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl

Katzen	Gruppe	t1	t2
Wilkinson	SB	2	0
Roger	SB	2	0
Gwendolin	SB	3	1
Samuel	SB	0	1
Yuki	NK	1	0
Chiyo	NK	1	0
Missy	NK	0	1
Louis	NK	0	1
Fluse	NK	0	2
Sammy	NK	0	1

SB (n=13) 1 ml Sonnenblumenöl pro Tag \pm 0 mg GLA, Fütterungsdauer \bar{x} 69 d

NK (n=16) 1 ml Nachtkerzenöl pro Tag \pm 84 mg GLA (γ -Linolensäure), Fütterungsdauer \bar{x} 62 d

Graduelle Einstufung nach SCORFAD, Steffan et al., 2012, Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer

4.4 Ergebnisse der Einzeltierauswertung der NK-Gruppe

Aufgrund der teilweise sehr unterschiedlich stark ausgeprägten klinischen Symptome zu Versuchsbeginn und während des Studienverlaufs bei den Katzenpatienten wurde eine Individualbetrachtung vorgenommen, die sich auf die Tiere der NK-Gruppe konzentrierte. Eine deutliche klinische Besserung der Gesamtsituation wurde von den betreuenden Tierärzten bei 8/16 Katzen der NK-Gruppe beobachtet. Bei diesen Tieren konnte die positive Veränderung durch einen Vergleich der laboranalytisch ermittelten Parameter teilweise bestätigt werden. Die detaillierten Daten sind im Anhang aufgeführt (9.1 Daten ausgewählter Katzen der NK-Gruppe).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Versuchsdesign

Basierend auf einer randomisierten, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Fütterungsstudie wurden die Effekte von Nachtkerzenöl erstmals mit vergleichsweise hoher Konzentration und Patientenzahl unter streng definierten Bedingungen bei chronisch hautkranken Katzen untersucht. Entgegen früheren Studien (Harvey, 1991; Miller et al., 1993; Logas and Kunkle, 1993; Harvey, 1993a; b) hatten die Katzen währenddessen keinen Freigang, erhielten die gleiche Basisdiät und wurden nach vorgeschaltetem, etabliertem Diagnoseschema des feline atopischen Syndroms (Favrot et al., 2014) in die Studie aufgenommen. Damit konnten die häufigsten Faktoren, die in vorherigen Arbeiten die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst haben und eine bisher wenig evidenzbasierte Datenlage zum Einsatz von Nachtkerzenöl begründeten, weitestgehend ausgeschlossen werden.

Die Kontrolle der Placeboeffekte erfolgte in dieser Studie parallel. Ein cross-over-Design wurde nicht gewählt, da die nötigen Zeitintervalle von Fütterungs- und Wash-Out-Phase für repräsentative Ergebnisse bei Fettsäurezufütterung verhältnismäßig lang sind und unter Praxisbedingungen keine ausreichenden Patientenzahlen im Versuchszeitraum erwarten ließen. Der nachhaltige Einfluss von Fettsäuresupplementen wird durch die Untersuchungen von Harvey (1993) deutlich, bei denen klinische Effekte, wie die Reduktion von Selbsttraumatisierung und krustösen Papeln, noch sechs Wochen nach Nachtkerzenölaufnahme präsent blieben und auch die Fettsäuregehalte der Erythrozytenmembranen den Fütterungseinfluss zu diesem späten Zeitpunkt widerspiegeln.

In Anlehnung an die dosisabhängigen Effekte von Nachtkerzenöl bei Hunden (Sture and Lloyd, 1995; Harvey, 1999) und in Humanstudien (Chung et al., 2013) wurde bei den Katzen in dieser Studie 1,0 ml natives Öl (84 mg GLA) täglich verabreicht. In früheren Untersuchungen wurden bei Feliden deutlich geringere Mengen eingesetzt, sodass die gewählte Dosierung einer Verdopplung bisheriger Fütterungsmengen entsprach (Tab. 32).

Tab 32. Dosierungen von Nachtkerzenöl früherer Untersuchungen bei Katzen mit atopischer Dermatitis

Autoren	Nachtkerzenöl*	GLA**
Logas und Kunkle (1993)	-	37,0
Harvey (1993b)	0,50	-
Harvey (1993a)	0,25	-

* ml, ** mg, pro Tier und Tag

Bei Katzen mit atopischer Dermatitis treten die Hautveränderungen oftmals in Schüben und mit wechselnder Intensität auf. In einer retrospektiven Studie wiesen nur 36 % der Katzen konstante klinische Anzeichen auf, 33 % zeigten wechselnd starken Pruritus, 11 % intermittierende Hautveränderungen und bei 18 % wurden vollständig symptomfreie Intervalle zwischen den Krankheitsschüben dokumentiert (Ravens et al., 2014). Durch diese Varianz spiegelte die Bewertung zu lediglich zwei, zeitlich weit auseinanderliegenden Untersuchungszeitpunkten den Krankheitsverlauf und den Einfluss von Nachtkerzenöl möglicherweise nicht ausreichend wider. In Anlehnung an die erzielten nachhaltigen Effekte von Nachtkerzenöl bei Katzen mit miliarer Dermatitis (Harvey, 1993b) wären kürzere Untersuchungsintervalle während und über die Fütterungsphase hinaus möglicherweise repräsentativer, konnten jedoch in dieser Studie aufgrund des erhöhten Aufwands für die Tierhalter und des Stressfaktors für die Katzen bei Transport und Praxisbesuch nicht realisiert werden.

Der Fütterungsversuch wurde als Multicenterstudie durchgeführt. Studien an verschiedenen Standorten erlauben eine höhere Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse gegenüber monozentrischen Untersuchungen (Messerer et al., 1987). Diese allgemeinen Vorteile wurden durch umfassende Studienvorbereitungen und ein einheitliches Protokoll gestützt, welche die Heterogenität der Patienten und der beteiligten Tierärzte berücksichtigte. Nachteilig, jedoch bei der Einbeziehung mehrerer Untersucher nicht vollständig zu vermeiden, waren die individuellen Interpretationen der Untersuchungsergebnisse und der Bewertungsskala SCORFAD zur Erfassung der klinischen Parameter. Bei einem Vergleich von Bewertungssystemen erwies sich die SCORFAD-Skala schwieriger in der Anwendung als der FeDESI und korrelierte insbesondere bei dem Symptom Pruritus nicht ausreichend gut, stellt jedoch bisher die einzige validierte Methode dar (Noli and Cena, 2015). Eine eingeschränkte Protokollcompliance, wie sie nach Ausführungen von Messerer und

Mitarbeitern (1987) bei Multicenterstudien als einflussreicher Faktor zu berücksichtigen ist, wurde in zwei Einrichtungen bei personellem Wechsel innerhalb des Praxisbetriebs beobachtet und äußerte sich durch eine unzureichende Datenerfassung, Terminverschiebungen, Nichteinhaltung der Protokollvorgaben infolge unzureichender Kenntnis und Fehler in der Blutprobenentnahme.

5.1.2 Katzenpatienten

Entgegen den Erwartungen konnte die angestrebte Tierzahl nicht allein durch die fünf dermatologisch fokussierten tierärztlichen Einrichtungen erreicht werden. 19 der 29 Katzen wurden durch eine zusätzliche Akquise über die Internetplattform Facebook gewonnen. Dem erhöhten Aufwand durch die Selektion und der intensiven persönlichen Kontaktpflege durch den Studienbetreiber (Email, Telefon) stand eine gute Compliance und Motivation der Tierhalter gegenüber, die die Betreuung durch die praktischen Tierärzte in der Vorbereitungs- und Versuchsphase erleichterte.

Bedingt durch die Randomisierung wies die NK-Gruppe mit 16 Katzen mehr Tiere als in der SB-Gruppe (n=13) auf. Dies war insbesondere bei der differenzierten Auswertung der Hautveränderungen mit geringen Fallzahlen als nicht ideal anzusehen und die Ergebnisse sind aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl vorsichtig zu interpretieren. Auffällig war der hohe Anteil von Katzen der Rasse Europäisch Kurzhaar (SB=11/13, NK=12/16), die mit 85 % und 75 % in beiden Gruppen deutlich stärker vertreten waren und die Rassepräsenz von Katzen mit allergischer Dermatitis bei Untersuchungen mit vergleichsweise hohen Tierzahlen bestätigten (Hobi et al., 2011; Steffan et al., 2012). Die geringfügig ungleiche Geschlechterverteilung mit Dominanz der weiblichen Tiere (SB-Gruppe 54 %, NK-Gruppe 62,5 %) ließ keinen Einfluss auf die Ergebnisse erwarten und spiegelt auch hier die Beobachtungen von Hobi et al. (2011) wieder. Hingegen bedeutete der Umstand, dass die Katzen aus Privathaushalten stammten und Patientenvorberichte gegebenenfalls nicht vollständig durch den versuchsbetreuenden Tierarzt abzusichern waren, dass andere Erkrankungen oder Faktoren vorliegen konnten. Zudem war eine mögliche Beeinflussung durch weitere, im Haushalt lebende Tiere gegeben, beispielsweise Fremdfutteraufnahme, Parasiten oder Infektionserreger, die durch Aufklärung und Protokollvorgaben minimiert, aber nicht vollständig eliminiert werden konnten.

5.1.3 Ausschlusskriterien

Eine Futtermittelallergie als Ursache der chronischen Hautveränderungen wurde bei allen Katzen durch die vorgeschaltete Eliminationsdiät ausgeschlossen, die in Anlehnung an Untersuchungen bei Katzen mit Atopie (Ley, 2010) mit mindestens sechs Wochen angesetzt wurde. In früheren Forschungsarbeiten wurden Eliminationsfütterungen bei Katzen mit allergisch bedingten Hautreaktionen nur über drei Wochen durchgeführt (Harvey, 1993b; a). Dagegen wird in jüngeren Publikationen eine längere Ausschlussphase von sechs bis acht Wochen empfohlen (Bryan and Frank, 2010; Favrot et al., 2014). In diesem Versuch erhielten fünf von 29 Katzen (17 %) die Ausschlussdiät lediglich über sechs Wochen. Bei 24 Katzen (83 %) wurde die Diät über mindestens acht Wochen, bei 18 Katzen (62 %) noch länger gefüttert. Ursächlich waren terminliche Gründe von Tierhaltern oder Tierärzten für den Zeitpunkt der Erstuntersuchung zu Versuchsbeginn, bis zu dem die Eliminationsdiät fortgesetzt wurde. Bei sechs Katzen wurde die Eliminationsdiät einige Wochen vor der Studienakquise im Rahmen einer allgemeinen diagnostischen Aufarbeitung durchgeführt, sodass die Fütterungsdauer durch den zuvor behandelnden Tierarzt bestimmt wurde, jedoch mindestens sechs Wochen betrug. Eine Provokation mit dem ursprünglichen Futter im Sinne des Goldstandards zur Bestätigung einer Futtermittelallergie war im Protokoll nicht vorgeschrieben, da nur die Katzen in die Studie aufgenommen wurden, bei denen sich keine aussagekräftige Änderung der Hautsymptomatik ergab. Möglicherweise unerfasst blieb durch dieses Vorgehen eine verzögerte Besserung, die in einigen Fällen sogar erst nach 12 Wochen beschrieben wurde (Bryan and Frank, 2010; Favrot et al., 2014).

Neben der Untersuchung auf Ektoparasiten, Dermatophyten und andere infektiöse Hauterkrankungen, erfolgte im Vorfeld des Versuchs bei allen Katzen und den gegebenenfalls noch im Haushalt lebenden Tieren eine Floh- und Wurmbehandlung mit zugelassenen Veterinärpräparaten. Eine Umgebungsbehandlung gegen Flöhe, wie es zum Ausschluss einer Flohbissallergie im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung der felines Atopie empfohlen wird (Favrot et al., 2014), wurde im Protokoll nicht explizit vorgegeben. Bei der vorliegenden Arbeit oblag die Empfehlung zur Umgebungsbehandlung sowie der Präparate dem betreuenden Tierarzt nach Abschätzung der potentiellen Risiken einer Flohkontamination, beispielsweise bei Haushalten mit weiteren Tieren und Freigang. Dieses Vorgehen beruhte auf Empfehlungen zur Flohkontrolle bei Katzen, wonach der individuelle Behandlungsplan gegen Flöhe vom Alter, der Lebensumstände, dem Vorhandensein weiterer Tiere, der

Allergiesituation, sowie der Fähigkeiten und Möglichkeiten der Tierhalter abhängig ist (Siak and Burrows, 2013).

Ergänzende Fettsäurensupplemente gehören bei chronischen Hauterkrankungen der Katzen, wie dem feline atopischen Syndrom, noch nicht zur Standardtherapie (Favrot et al., 2014; Wildermuth, 2015), werden aber in Anlehnung an die Glukokortikoid-sparenden Effekte bei der Atopie des Hundes (Saevik et al., 2004) und zur allgemeinen Unterstützung einer funktionellen Hautbarriere empfohlen (Lutz et al., 2015; Buckley, 2017). Der nachhaltige Einfluss einer oralen Fettsäurezufuhr auf Plasma, Gewebe und Erythrozyten ist mehrfach beschrieben (Harvey, 1993b; Bjørneboe et al., 1987; Biagi et al., 1993; Zimmermann, 2005). In den Untersuchungen von Harvey (1993a) bei Katzen mit feline papulokruster Dermatitis ließen sich in den Phospholipiden der Erythrozytenmembranen noch sechs Wochen nach der diätetischen Intervention erhöhte Fettsäuregehalte nachweisen. Aufgrund der Lebensdauer der Erythrozyten bei Katzen von durchschnittlich 70 Tagen (Kraft, 2005) wurde ein Absetzen möglicher Fettsäurepräparate 10 Wochen vor Versuchsbeginn als ausreichend angesehen. In der vorliegenden Arbeit erhielt jedoch keine der Katzen zuvor Fettsäurepräparate.

5.1.4 Versuchsfutter

In Anlehnung an Untersuchungen von Gurr und Harwood (1991) sowie Campbell und Dorn (1992) zur Beeinflussung der Fettsäuregehalte im Gewebe durch Futterfette und dem Ziel einheitlicher Versuchsbedingungen, erhielten alle Katzen die gleiche Basisdiät. Desweiteren sollte eine Maskierung der Effekte von Nachtkerzenöl durch unterschiedliche Fettsäuregehalte des Hauptfutters vermieden werden. In diesem Zusammenhang wurden bei Kindern mit atopischem Ekzem differente Ergebnisse nach Nachtkerzenölaufnahme beobachtet, wenn sich die Gesamtfettaufnahme der Patienten unterschied (Biagi et al., 1988). Zudem zeigten Untersuchungen bei atopischen Hunden, dass Futtermittel verschiedener Zusammensetzung und Herstellung variierende Fettsäurenkonzentrationen aufweisen, die sich folglich in den Fettsäuregehalten des Plasmas der Hunde widerspiegeln und vermutlich diätetische Effekte einer Fettsäurensupplementierung reduzierten (Scott et al., 1997). Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Diät aus Pferdefleisch, Pastinake und Rapsöl wies keine messbaren Gehalte von GLA auf, rohstoffbedingt jedoch ALA, LA und AA (Tab. 15), deren gleichbleibender Einfluss bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden muss.

Die Zufütterung der Ölsupplemente erfolgte bei allen Katzen problemlos. Eine häufig angeführte Nebenwirkung bei erhöhter Fettsäurezufuhr, vorübergehend weicher Kot (Bamford et al., 1985; Bayles and Usatine, 2009), ließ sich durch ein mehrtägiges Einschleichen der Ölzufütterung vermeiden. Die nur begrenzt haltbaren Ölsupplemente mussten aufgrund des langen Versuchszeitraums über zwei Jahre mehrmals ausgetauscht werden. Damit ergaben sich leichte, jedoch tolerierbare Differenzen bei den Fettsäurekonzentrationen der Öle, deren Einfluss auf die Ergebnisse durch eine ausreichende Tierzahl und die Randomisierung weitestgehend ausgeglichen wurden. Ein Nachteil der verwendeten Pipettenflasche lag in der möglicherweise ungenauen Dosierung durch die recht hohe Tropfenzahl pro Tag (28 Tropfen). Hier wären Dragees vorteilhafter.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Klinische Veränderungen unter dem Einfluss von Nachtkerzenöl

Die Katzen dieser Studie zeigten ein sehr differentes dermatologisches Krankheitsbild (Tab.21). Die häufigsten und nach Favrot et al. (2014) bezeichnenden klinischen Anzeichen bei Katzen mit FAS waren auch in der vorliegenden Arbeit Pruritus (28/29), Alopezie (23/29), miliare Dermatitis (14/29), Exkorationen (11/29) und eosinophile Plaques (5/29). Die Verteilung deckt sich größtenteils mit Untersuchungen von Hobi et al. (2011) und Ravens et al. (2014), bei denen ebenfalls Pruritus und Alopezie am häufigsten dokumentiert wurden. Zudem bestätigten sich die Beobachtung von Hobi et al. (2011), nach der häufig (46 %) zwei oder mehr Hautveränderungen gleichzeitig auftreten. In dieser Untersuchung traf dies auf 66 % der Katzen (10/29) zu.

Nach Zufütterung von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl ließ sich mithilfe der SCORFAD-Skala (Steffan et al., 2012) bei beiden Gruppen eine Besserung der klinischen Parameter verzeichnen (Tab. 22). In der SB-Gruppe konnte dies für Pruritus und Alopezie statistisch ($p < 0,05$) abgesichert werden. Im Gruppenvergleich war jedoch kein Unterschied zwischen den Effekten von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl zu beobachten. Zu berücksichtigen ist, dass die statistische Auswertung der klinischen Untersuchungsergebnisse über die Medianwerte erfolgte, da keine Normalverteilung der Werte vorlag (Tab. 22). Dies ist als nicht ideal anzusehen, da hierdurch die starke Heterogenität der Gruppen keine Berücksichtigung findet und die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren sind. Die Uneinheitlichkeit zeigte sich besonders auffällig bei dem Parameter Alopezie zu Fütterungsbeginn. Katzen der SB-Gruppe

wiesen eine ungleich stärkere Symptomatik als die Katzen der NK-Gruppe auf, die sich zu Versuchsende in beiden Gruppen nivellierte.

Dem gegenüber lassen sich die insgesamt positiv bewerteten Resultate in beiden Fütterungsgruppen gut mit den Beobachtungen bei Katzen mit papulokruster Dermatitis vergleichen (Harvey, 1993b). Die klinische Besserung nach 12 Wochen Fütterung von jeweils 0,25 ml Nachtkerzenöl oder Sonnenblumenöl beruhte laut Harvey (1993a) vermutlich auch auf den Effekten der LA, die in beiden Ölen in höheren Konzentrationen enthalten ist. LA ist Hauptbestandteil der Ceramide, wesentlich an der Bildung einer funktionellen Hautbarriere beteiligt und kontrolliert demzufolge den transepidermalen Wasserverlust (Hansen and Jensen, 1985). Katzen mit Atopie weisen einen erhöhten TEWL auf (Momota et al., 2016). In Studien an Ratten konnte eine gesteigerte LA-Aufnahme den Wasserverlust über die Haut reduzieren (Hansen and Jensen, 1985). In diesem Zusammenhang übt LA einen von der Eicosanoidsynthese unabhängigen Einfluss auf Lymphozyten, sowie Keratinozyten und deren Rezeptoren aus (Elias et al., 1980; Harvey, 1993b).

Unterschiedliche Effekte der beiden Ölsupplemente wurden hingegen bei der differenzierten Bewertung der Hautreaktionsmuster der Katzen deutlich. Die Remission der Hautveränderung bei Katzen mit miliarer Dermatitis unter Nachtkerzenöl (5/10) deckt sich auch hier mit den Ergebnissen von Harvey (1993b). Bei 50 % der Katzen (7/14) bildeten sich typische klinische Anzeichen nach sechswöchiger NK-Zufütterung zurück (Harvey, 1993a), in einer weiteren Studie, mit 12 Wochen Fütterungsintervall und sechs Katzen, zeichneten sich die Effekte als signifikant ab ($p < 0,05$) (Harvey, 1993a). Dagegen zeigte sich unter Sonnenblumenöl eine Reduktion der Selbsttraumatisierung ($p < 0,05$), die in der vorliegenden Arbeit aufgrund der geringen Fallzahlen bei Exkorationen in der SB-Gruppe (2/4) nur bedingt bestätigt werden kann.

5.2.2 Laboranalytische Veränderungen unter dem Einfluss von Nachtkerzenöl

5.2.2.1 Eosinophile Granulozyten

Bei den Katzen dieser Studie wurde nach der NK-Zufütterung ein Absinken der erhöhten mittleren Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten beobachtet, in der SB-Gruppe dagegen ein Anstieg. Die gegensätzliche Entwicklung ließ sich jedoch statistisch nicht sichern. In Anlehnung der von Roosje et al. (2004) formulierten Indikatorfunktion der eosinophilen

Granulozyten in der tiefen Dermis bei der allergischen Dermatitis der Katze, lässt eine Reduktion zuvor erhöhter Zellzahlen im Blut einen positiven Einfluss vermuten. Humanmedizinischen Untersuchungen zufolge induziert das Zytokin IL-4 bei atopischen Patienten die Chemotaxis von Bluteosinophilen (Dubois et al., 1994). Durch Stimulation der Eosinophilen wird biologisch aktives IL-12 produziert, wodurch eine Differenzierung der T-Helferzellen (TH) zu den bei Atopie charakteristischen TH1-Zellen induziert und nachfolgend vermehrt IFN- γ exprimiert wurde (Grewe et al., 1998; Denk, 2009). In den Hautläsionen atopischer Hunde ließ sich die erhöhte IFN- γ -Genexpression gegenüber gesunden Probanden bestätigen (Nuttall et al., 2002). Auch für Katzen wird der Einfluss der Eosinophilen auf die Immunantwort bei atopischen Erkrankungen gefolgert (Roosje et al., 2004) und die Rolle von γ -Zellen in der Expression von IFN- γ - mRNA bestätigt (Sukura et al., 1998). Entsprechend wird eine erhöhte Zellzahl eosinophiler Granulozyten beim feline atopischen Syndrom (FAS) als ein nützliches diagnostisches Kriterium angesehen, wengleich als kein spezifisches (O'Dair et al., 1996; Favrot et al., 2014), da ein Anstieg der Eosinophilen ebenso bei Befall durch Ekto- und Endoparasitenbefall, sowie bei weiteren Erkrankungen beobachtet werden kann (Foster and Roosje, 2006). Nach einer retrospektiven Studie zu 312 Katzen mit Eosinophilie wurden erhöhte Zellzahlen bei Flohbisshypersensitivität (20,5 % der Tiere), Neoplasien, Atemwegserkrankungen, Hauterkrankungen, gastrointestinale Störungen, fokale Infektionen, entzündliche Erkrankungen, Herzerkrankungen, Infektionskrankheiten sowie Zuständen multipler Ätiologie diagnostiziert (Center et al., 1990). Nach einer Untersuchung zur Futtermittelallergie wiesen sogar 20 % bis 50 % der Katzen erhöhte Zellzahlen eosinophiler Granulozyten auf (Verlinden 2006). In der vorliegenden Arbeit zeigten 50 % der Katzen der NK-Gruppe (8/16) eine Eosinophilie im Blut, wobei die absoluten Zellzahlen bei 75 % der betroffenen Katzen (6/8) zum zweiten Untersuchungszeitpunkt absanken. In der SB-Gruppe wiesen 38 % der Katzen (5/13) erhöhte Zellzahlen auf, die bei nur einer Katze zum zweiten Untersuchungszeitpunkt rückläufig waren. Eine Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Hobi et al. (2011), wonach die Mehrheit der Katzen mit atopischer Dermatitis eine Eosinophilie aufweisen (Favrot et al., 2014), konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Als ein möglicher Grund sind vor allem die geringeren Fallzahlen anzuführen. Wie bereits bei Hunden beobachtet (Mueller et al., 2004), zeichnete sich auch in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen den hämatologischen und den klinischen Befunden ab. Das Absinken der Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten ging bei nur einer Katze mit einer deutlichen Remission der klinischen Hautveränderungen einher.

5.2.2.2 Zink

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei mehreren Katzen beider Gruppen niedrige Zinkkonzentrationen im Serum. Bei der Katze „Möhrchen“ lag der Gehalt zu Studienbeginn bei $6,8 \mu\text{mol/l}$ und entsprach damit einem definierten Zinkmangel, der auch nach der Fütterungsphase und trotz ausreichenden Zinkgehalten im Futter bestand. Der Zinkstatus wurde bei allen Katzen aufgrund der Bedeutung des Minerals für die Hautgesundheit und als Cofaktor zahlreicher Enzyme, unter anderem der Δ^6 -Desaturase, erhoben. Ein Zinkmangel äußert sich nach Untersuchungen bei Katzenwelpen durch schlechte Fellqualität mit dünnem Haar, langsamen Haarwachstum, Schuppenbildung und Ulzerationen an der bukkalen Lippenspalte (Kane et al., 1981b). Die zinkarm ernährten Welpen zeigten zudem reduzierte Konzentrationen von Zink in Blutplasma und Leber. Neben einer möglicherweise nicht bedarfsdeckenden Zinkversorgung können weitere Faktoren einen Zinkmangel provozieren, beispielsweise zeitgleich aufgenommene, hohe Mineralstoffmengen (vor allem Calcium, aber auch Phosphor, Magnesium), hohe Phytatmengen aus pflanzlichen Futterstoffen, reduzierte Gehalte von essenziellen Fettsäuren und eine schlechte Verdaulichkeit des Futters (Hand et al., 2003). Beim Hund sind weiterhin rassebedingte Stoffwechselsituationen bekannt, die mit Störungen der Zinkabsorption und des Zinkstoffwechsels in Zusammenhang stehen (Scott et al., 2001). Ein Vergleich der Serumzinkkonzentrationen zwischen gesunden und systemisch, allergisch oder anderweitig dermatologisch erkrankten Hunden wies keine signifikanten Gruppenunterschiede auf ($< 0,05$), wobei die Zinkkonzentrationen in Serum, Leukozyten und Haaren keine guten Parameter für den Zinkstatus darstellen (Logas et al., 1993). In einer Untersuchung zu verschiedenen Mineralstoffkonzentrationen in Leber und Niere bei Pferden, Hunden und Katzen wurde deutlich, dass die Zinkresorption im Darm durch viele Faktoren beeinflusst wird, es speziesabhängige Unterschiede gibt und die Zinkkonzentrationen homöostatisch reguliert werden (Mainzer, 2010).

Ein Zinkmangel kann die Symptomatik eines Fettsäurenmangels beschleunigen, da er teilweise auf die zinkabhängige und folglich reduzierte Δ^6 -Desaturase zurückgeführt wird. Umgekehrt kann eine Fettsäuresupplementierung die Symptome eines bestehenden Zinkmangels beheben (Huang et al., 1982; Cunnane, 1982; Cunnane and Horrobin, 1980; Hand et al., 2003). In diesem Zusammenhang stellten Huang et al. (1982) bei Untersuchungen an Nagern fest, dass GLA aus Nachtkerzenöl die durch Zinkmangel ausgelöste Wachstumsdepression, reduzierte Organgewichte und Plasmalipide umzukehren vermochte, wohingegen ausschließlich LA, in Form von Distelöl verabreicht, nur einen Teileffekt auf die

Organgewichte zeigte. Demzufolge sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Zinkmangel sicher ausgeschlossen werden. Plasma-Zinkgehalte von 55 µg/dl bis 89 µg/dl zeigten in den Untersuchungen von Kane et al. (1982) eine ausreichende Bedarfsdeckung bei Katzen. Einer jüngeren Publikation zufolge liegen die normalen Zinkkonzentrationen zwischen 75 µg/dl und 120 µg/dl (11,47 bis 18,36 µmol/l), während Gehalte unter 46 µg/dl (7,04 µmol/l) als Hinweis auf einen Zinkmangel angesehen werden (Tilley, 2007). Nach NRC (2006) werden 74 mg Zink bei einem umsetzbaren Energiegehalt des Futtermittels von 16,74 MJ/kg Trockensubstanz als bedarfsdeckend empfohlen. Die FEDIAF (2017) setzt für Katzen mit mäßigem Energiebedarf, beispielsweise kastriert, mindestens 10 mg Zink pro 100 g Trockensubstanz an. Das verwendete Studienfutter enthielt 2,84 mg Zink pro 100 g ursprüngliche Substanz (Tab. 15) und damit 14,5 mg pro 100 g Trockensubstanz, sodass von einer ausreichenden nutritiven Zinkversorgung ausgegangen werden kann. Inwieweit andere Faktoren oder auch Analysefehler zu den erniedrigten Zinkkonzentrationen einiger Katzen führten, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Ein Einfluss auf die klinischen Ergebnisse wäre jedoch möglich und könnte die anhaltende Präsenz der Hautveränderungen, insbesondere bei sehr niedrigen Zinkkonzentrationen, erklären.

5.2.2.3 Cholesterin

Weiterhin waren die in beiden Fütterungsgruppen erhöhten Cholesterinkonzentrationen zu allen Messzeitpunkten im Serum auffällig. Eine Fettstoffwechselstörung ließ sich aufgrund der parallel gemessenen und im Normbereich befindlichen Triglyceridkonzentrationen und der dahingehend unauffälligen klinischen Symptomatik ausschließen. Unter Berücksichtigung der sonstigen Laborergebnisse, wurde eine physiologische, postprandial oder stressbedingte Erhöhung der Cholesterinwerte angenommen. Ein physiologischer Grund wäre der bei erhöhter Rohfettaufnahme beobachtete Anstieg der Lipoproteinfraktion mit hoher Dichte im Blut, der als eine für Hunde und Katzen typische Verteilung im Lipidtransport dokumentiert und als Schutz gegen atherosklerotische Erkrankungen bei diesen Tierarten gilt (Demacker et al., 1987; Bauer, 2004; Trevizan et al., 2012).

5.2.2.4 Zytokine IL-6 und IL-8

In dieser Studie konnte der inhibierende Einfluss von Nachtkerzenöl auf die Zytokinexpression im Blutserum von chronisch hautkranken Katzen nachgewiesen werden.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), insbesondere die n-3-Fettsäuren EPA, DHA und ALA, aber auch die n-6-Fettsäure GLA, die in Nachtkerzenöl enthalten ist, reduzierten bei Hunden und Katzen in verschiedenen Untersuchungen entzündliche Hautveränderungen und Pruritus (Harvey, 1991; Miller et al., 1993; Scott et al., 1997; Harvey, 1999; Saevik et al., 2004; Bensignor et al., 2008). Bei Hunden mit atopischer Dermatitis stellen PUFAs eine klinisch bestätigte Alternative zur Glukokortikoidtherapie dar (Bond and Lloyd, 1994; Saevik et al., 2004). Als zugrundeliegende Mechanismen wurden anfänglich die Beeinflussung der Eicosanoid-Produktion und eine gesteigerte epidermale Barrierefunktion vermutet, jüngeren Berichten zufolge auch Effekte auf das zelluläre Immunsystem (Stehle, 2008; Schoeniger et al., 2011; Schumann et al., 2014). Diätetisch zugeführte PUFAs beeinflussen die Zusammensetzung der Membranlipide der Immunzellen und Second Messenger, Regulatoren der Signaltransduktion und Transkriptionsfaktoren nachfolgend die Genexpression und Zytokinsynthese (Hwang, 2000). Stehle (2008) und Schoeniger et al. (2011) untersuchten die Effekte von n-3- und n-6-Fettsäuren auf stimulierte Leukozyten und Makrophagen und stellten fest, dass verschiedene PUFAs die Zellproliferation inhibieren und Entzündungsreaktionen herunter regulieren können. Die immunmodulierenden Effekte der PUFAs beziehen sich demnach auf die Zytokinsekretion und auf eine Hemmung der zellulären Aktivierung (Müller, 2015).

Zytokine sind Polypeptide, die im gesamten Körper von kernhaltigen Zellen wie Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen oder Mastzellen des angeborenen oder erworbenen Immunsystems synthetisiert und durch Antigenkontakt eine Entzündungs- oder immunologische Reaktion induzieren (Stehle, 2008). Von besonderem Interesse sind bei der atopischen Dermatitis die von T-Helferzellen (TH2-Zellen) produzierten Zytokine IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 zur Unterstützung der humoralen Immunität und der IgE-Produktion, sowie die TH1-Zytokine IFN- γ , IL-2, IL-12 und TNF- α für die zellmedierte Immunität (Stehle, 2008). Zudem übernehmen Mastzellen eine wichtige Funktion im Rahmen allergischer Erkrankungen und schütten auch nach nichtimmunologischer Stimulation signifikante Mengen an Zytokinen wie IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 und TNF- α aus (Galli et al., 1991). Keratinozyten, die bei allergischen Hautreaktionen eine Schlüsselrolle übernehmen, exprimieren den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) II, die Zytokine IL-1, IL-6, IL-8 und den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), sowie koloniestimulierende Faktoren und Adhäsionsmoleküle (Reddy et al., 2002).

Die Vielzahl dieser immunologisch aktiven Moleküle, deren Funktionen und Interaktionen sind bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen noch nicht vollständig aufgeklärt. Im Blut

ist der Nachweis der Zytokinexpression aufgrund der geringen Konzentrationen zirkulierender Zytokine, löslicher Zytokin- oder Rezeptorantagonisten und dem Vorkommen biologisch aktiver und inaktiver Formen schwierig (Stehle, 2008). Zudem zeichnen sich Zytokine durch eine kurze Halbwertszeit aus und sind nicht leicht zu konservieren (Stehle, 2008; Cummings et al., 2016). Daher konzentrierte sich die immunologische Untersuchung in dieser Studie auf zwei weniger spezifische, jedoch bei allgemein inflammatorischen Interaktionen gut dokumentierte Zytokine.

Interleukin 6 (IL-6) übernimmt als multifunktionelles Zytokin auch bei Feliden eine wichtige Rolle im Entzündungsgeschehen (Lawrence, 1995; Taglinger, 2008; Stich, 2011; Tamamoto, 2012) und stammt von antigenpräsentierenden Zellen, Fibroblasten, Makrophagen, Endothelzellen und Keratinozyten ab (Taglinger et al., 2008; Paltrinieri, 2008). IL-6 induziert die Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen (Paltrinieri, 2008) und die Entstehung von Fieber (Akarsu et al., 1998). Interleukin 8 (IL-8) zählt ebenfalls zu den proinflammatorisch wirkenden Zytokinen, wird von Monozyten und Gewebsmakrophagen sezerniert und besitzt eine starke chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten (Yang et al., 2002).

Die Reduktion der Zytokinkonzentrationen von IL-6 und IL-8 in den Blutseren der mit Nachtkerzenöl behandelten Katzen lässt einen immunmodulierenden Effekt von GLA vermuten. Für Katzen mit klinisch auffälligen Exkorationen ließ sich das Ergebnis für IL-6 statistisch absichern, bei Katzen mit Pruritus und selbst-induzierter Alopezie zeigte IL-8 eine deutliche Abnahme. Unterstützt wird diese These durch Beobachtungen bei Humanpatienten mit rheumatoider Arthritis (Rossetti et al., 1997). Nach oraler Aufnahme von 2,4 g GLA aus Borretschsamenöl wurde eine reduzierte T-Lymphozytenproliferation dokumentiert, die, wie in der vorliegenden Arbeit, mit einer erhöhten Konzentrationen von GLA und DGLA im Plasma, aber auch in den peripheren mononukleären Zellen assoziiert war. Die Inhibierung der Proliferation der Blutleukozyten durch unterschiedliche, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (ALA sowie GLA/EPA/DHA und EPA/DHA) ließ sich zudem bei einer *in vitro*-Studie im Blut von Hunden mit atopischer Dermatitis nach Stimulation mit einem Allergen (*Dermatophagoides farinae*) bestätigen (Stehle, 2008). Hingegen konnte bei der zusätzlichen Stimulation durch Concanavalin A, ein proliferationsförderndes T-Lymphozyten-Mitogen, keine Suppression durch Fettsäuren erzielt werden. Die Autorin führt das Phänomen auf eine zu starke Stimulation der bereits bestehenden Aktivierung der T-Zellen durch die allergische Erkrankung zurück, die damit wahrscheinlich „zu mächtig für eine Suppression durch Fettsäuren“ war (Stehle, 2008). Diese Vermutung ist möglicherweise auch ein Grund für die differenzierten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, da sowohl der Schweregrad der Erkan-

kung als auch die Hautreaktionsmuster der Katzen unterschiedlich stark ausgeprägt waren und einen Einfluss auf die Intensität potenter Stimuli für die Zellproliferation nahelegten.

LA zeigte bei den Untersuchungen von Stehle (2008) keinen deutlichen Einfluss auf die Proliferation caniner Blutleukozyten. Auch für LA-reiches Sojabohnenöl ließ sich in einer früheren *in-vitro*-Studie kein inhibierender Effekt auf die Zytokinproduktion belegen (Novak et al., 2003). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, wonach in der SB-Gruppe die mittleren Zytokinkonzentrationen unbeeinflusst blieben oder anstiegen. Anzumerken ist, dass sich die Bewertungen auf geringe Fallzahlen stützen, da nicht von allen Katzen ausreichend Blut zur Verfügung stand und insbesondere bei dem verwendeten IL-6-ELISA bei einigen Katzen trotz deutlicher klinischer Hautreaktionen keine messbaren Konzentrationen erfasst werden konnten. Möglicherweise waren die unteren Nachweisgrenzen des Tests noch zu hoch, da zirkulierende Zytokine oft nur kurzzeitig und in sehr geringen Konzentrationen auftreten (Stehle, 2008). In Anlehnung an die Funktion der Zytokine, in unmittelbarer Nähe der sezernierenden Zellen zu agieren, wäre eine IL-6-Präsenz eher in den Hautläsionen zu erwarten, obwohl auch hier eine große Variabilität besteht, wie durch die Untersuchung von Taglinger et al. (2008) zur Zytokinexpression gesunder und allergischer Katzen deutlich wurde. Mittels real-time PCR konnte nicht in allen untersuchten Proben IL-6-mRNA nachgewiesen werden, wobei der größte Anteil der negativen Ergebnisse in den nicht-läsionalen Proben der allergischen Katzensgruppe (64,3 %) auftrat (Taglinger et al., 2008).

Außer der Fettsäure GLA können weitere Komponenten von Nachtkerzenöl die verminderte Zytokinexpression beeinflusst haben. In einer *in vitro*-Studie reduzierte die Sterolfraktion von Nachtkerzenöl die Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Mediatoren (TNF- α , IL 1 β , Thromboxan B₂) aus stimulierten murinen Peritonealmakrophagen (Montserrat-de la Paz et al., 2012). Die Stickstoffmonoxidproduktion der Makrophagen wurde signifikant und dosisabhängig inhibiert. Obwohl sich keine Effekte auf Prostaglandin E₂ verzeichnen ließen, konnte eine verringerte COX-2-Enzym-Genexpression dokumentiert werden. Das Forscherteam beobachtete ähnliche Effekte, wenn statt der Sterole (Hauptbestandteile β -Sitosterol und Campesterol) langkettige Fettalkohole von Nachtkerzenöl eingesetzt wurden (Montserrat-de la Paz et al., 2014). Diese Ergebnisse deuten auf eine komplexe Wirkung von Nachtkerzenöl hin, bei denen die bioaktiven Nebenverbindungen wertvolle, funktionelle Komponenten des Öls darstellen und die immunologischen Effekte von GLA bei Entzündungsprozessen unterstützen könnten.

5.2.2.5 Fettsäuren

In der vorliegenden Arbeit bestätigten die signifikant erhöhten GLA- und DGLA-Fettsäurenkonzentrationen in den Blutplasmen der mit Nachtkerzenöl behandelten Katzen die Erwartungen und spiegelten damit die Ergebnisse früherer Untersuchungen wider (Harvey, 1993b; a; Logas and Kunkle, 1993; Trevizan et al., 2012; Frankel and Rivers, 1978; Chamberlin and Bauer, 2014). Bei der Bildung von Entzündungsmediatoren konkurrieren die beiden Fettsäuren DGLA und EPA mit AA, um als Substrate für die Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase zu Prostaglandinen (PG) und Leukotrienen (LT) umgewandelt zu werden (Wright, 1991). Stärker entzündungsfördernde PGs wie PGE₂ und LTs wie LTB₄ leiten sich von der AA ab, wohingegen Eicosanoide mit weniger entzündlicher oder entzündungshemmender Wirkung über DGLA und EPA entstehen (Mueller et al., 2004).

Davon ausgehend, lassen sich entzündliche Hautveränderungen durch die Zunahme von entzündungshemmenden Eicosanoiden und die gleichzeitige Abnahme ihrer proinflammatorischen Gegenspieler verringern (Mueller et al., 2004). Auffällig waren die mäßigen DGLA-Konzentrationen in beiden Gruppen zu Fütterungsbeginn gegenüber den Werten bei gesunden Katzen (Bauer, 1997; Zorn, 2004; Trevizan et al., 2012). Ähnliche Beobachtungen sind bei Menschen und Hunden mit atopischer Dermatitis bekannt, die auf eine reduzierte Δ^6 -Desaturase-Aktivität bei diesen Patienten zurückgeführt wurde (Lovell et al., 1981; Manku et al., 1982; Manku et al., 1984; Manku et al., 1988; Zimmermann, 2005; Simon et al., 2014). Es existieren jedoch widersprüchliche Daten, sodass ein Zusammenhang zwischen der caninen atopischen Dermatitis und einem Enzymdefizit nicht sicher bestätigt werden konnte (Saevik et al., 2002; Mueller et al., 2005). Die Δ^6 -Desaturase ermöglicht die Konversion der LA in GLA als Vorläufersubstanz der DGLA und AA. Feliden weisen einen generellen Mangel an diesem Enzym auf (Rivers et al., 1975; Rivers et al., 1976; Sinclair et al., 1979; Pawlosky et al., 1994), weshalb die Umwandlungsraten generell sehr begrenzt sind. Als weitere Gründe für die niedrigen Konzentrationen von DGLA wären eine unzureichende Probenqualität, Messfehler oder Geräteabweichungen denkbar.

Beachtenswert ist, dass bei 27 von 29 Katzen bereits zum ersten Messzeitpunkt hohe ALA-Konzentrationen im Blut bestimmt wurden, die möglicherweise eine reguläre Konversion von LA reprimierte. Diese 27 Katzen erhielten über mindestens sechs Wochen vor Versuchsbeginn eine Diät auf Basis von Pferde- oder Kängurufleisch, die höhere Gehalte von ALA aufweisen. Nahrungsfette beeinflussen das Lipidmuster der Zellmembranen (Hansen and Jensen, 1985), sodass die erhöhten Konzentrationen vermutlich durch die

vorherige Fütterung induziert wurden. Da in der Studie erneut eine Diät auf Basis von Pferdefleisch verwendet wurde, bestätigen die anhaltend hohen Werte der Blutproben zu Versuchsende diese These. Die ALA-Plasmakonzentrationen der zwei Katzen mit ursprünglich anderweitigen Futterquellen wiesen zu Versuchsbeginn deutliche niedrigere Werte auf, die erst zu Versuchsende anstiegen. ALA besitzt eine höhere Enzymaffinität zur Δ^6 -Desaturase als LA und hemmt damit kompetitiv die Umwandlung von LA zu GLA, wodurch ein Substratmangel für die nachfolgenden Fettsäuren DGLA und AA entstehen kann (Tretter, 2010). Das würde die mäßigen DGLA-Konzentrationen zu Versuchsbeginn und in der SB-Gruppe auch zu Versuchsende erklären. Mithilfe der Δ^6 -Desaturase wird die n-3-Fettsäure ALA zu langkettigen n-3-Fettsäuren, insbesondere zu EPA, nicht aber zu DHA, metabolisiert (MacDonald et al., 1984a; Pawlosky et al., 1994). In der vorliegenden Arbeit bestätigen die leicht erhöhten EPA-Konzentrationen die Konversion. Sie lagen in beiden Gruppen und zu allen Messzeitpunkten höher als DHA. EPA ist ein potentes Ausgangssubstrat der Eicosanoidsynthese, wodurch die Bildung von Prostaglandin E₃, Thromboxan A₃ und dem Leukotrien B₅ gesteigert wird, denen entzündungshemmende Effekte zugeschrieben werden (Vaughn et al., 1994; Heinrich et al., 2014).

Nach Nachtkerzenölfütterung wurde ein signifikanter LA-Anstieg verzeichnet ($p < 0,05$), während die Konzentrationen von DHA geringfügig sanken ($p < 0,05$). In der SB-Gruppe konnten diesbezüglich keine deutlichen Veränderungen beobachtet werden. Diese Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen an Katzen mit miliarer Dermatitis (Harvey, 1993b; a). Weitere Effekte der vorliegenden Untersuchung konnten durch individuelle Schwankungen bei den Katzenpatienten und einem möglicherweise zu geringen Zeitintervall maskiert worden sein. In einem ähnlichen Studiendesign wurde die differente Verdaulichkeit der Triglyceride in den beiden Öle angeführt (Harvey, 1993b), die bei der NK-Gruppe zu erhöhten LA-Konzentrationen im Plasma der Katzen führte. Nach Litchfield (1972) weisen Pflanzenöle unterschiedliche Positionen der LA in den Triglyceridmolekülen auf, wodurch die Verfügbarkeit der jeweils enthaltenen Fettsäuren für die pankreatische Lipase beeinflusst wird (Lawson and Hughes, 1988). Nachtkerzenöl weist einen besonders hohen LA-Gehalt gegenüber anderen Ölen auf und ein weites LA-Ölsäure-Verhältnis, wodurch die Absorption von GLA begünstigt wird (Lawson and Hughes, 1988). In diesem Zusammenhang wurde in einem früheren Versuch der dokumentierte Anstieg der AA-Konzentrationen begründet, der bei einer Futterzulage von 0,25 ml Nachtkerzenöl auftrat (Harvey, 1993b). In der vorliegenden Arbeit ließ sich der Effekt nicht beobachten, trotz erhöhter Fütterungsmengen von 1 ml (84 mg GLA). Ebenso führte in einer jüngeren Untersuchung eine Tagesdosierung von

210 mg GLA bei gesunden Katzen zu keinen erhöhten AA-Konzentrationen (Trevizan et al., 2012). Eine Absenkung der DHA in den Plasmaproben der NK-Gruppe bestätigte hingegen die Beobachtungen früherer Arbeiten, die eine begrenzte Δ^6 -Desaturase-Aktivität bei Katzen als Ursache anführen (Harvey, 1993a; Trevizan et al., 2012).

Infolge des einträglichen Gehalts an ALA aus der Basisdiät ergab sich für beide Katzensgruppen ein n-6 zu n-3-Fettsäurenverhältnis im Plasma von 1,6 : 1. Bei Hunden führte dieses enge Verhältnis zu reduzierten Gehalten an α -Tocopherolen im Plasma und erhöhte die Lipidperoxidation (Wander et al., 1997). Anzuführen ist, dass die von Wander et al. verwendeten Versuchsdieten hohe Konzentrationen von EPA und DHA als n-3-Quelle aufwiesen, in der Diät der vorliegenden Arbeit jedoch ALA dominierte. Die Ergebnisse können aufgrund der unterschiedlichen Effekte der einzelnen Fettsäuren, der allgemein geringen Konversion von ALA zu EPA und der reduzierten Δ^6 -Desaturase-Aktivität bei Katzen, nicht von anderen Spezies auf Katzen extrapoliert werden. In Anlehnung an die insgesamt höhere Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren, enthielt die Basisdiät in dem vorliegenden Fütterungsversuch adäquat erhöhte Mengen von Vitamin E (40 mg/kg all rac-alpha Tocopherylacetat) als Antioxidanzienzusatz. Zudem wiesen die verwendeten Pflanzenöle natürliche α -Tocopherolgehalte auf (SB 60 mg/100 ml, NK 206 mg/kg). Ein enges n-6 zu n-3-Verhältnis (1,3 : 1) führte in einem Fütterungsversuch bei Katzen zu einer reduzierter Blutgerinnung und verlängerten Blutungszeit (Saker et al., 1998). Die Anzahl der Thrombozyten blieb dabei unverändert. Als n-3-Quelle wurde Menhadenfischöl eingesetzt, welches hohe EPA- und DHA-Gehalte aufweist. Erhöhte Konzentrationen von EPA in Phospholipiden induzieren über die Eicosanoidsynthese eine potente Thromboxan A_3 -Expression, wodurch die Plättchenaggregation gehemmt werden könnte (Bright et al., 1994; Saker et al., 1998; Lenox and Bauer, 2013). In der vorliegenden Arbeit waren die EPA-Konzentrationen gegenüber DHA erhöht, entsprachen jedoch Blutkonzentrationen, die auch in anderen Untersuchungen bei Katzen als unkritisch eingestuft wurden (Harvey, 1993a; Zorn, 2004; Trevizan et al., 2012). Da ALA selbst keinen direkten Einfluss auf die Bildung von TXA_3 besitzt, konnten die gemessenen Konzentrationen dieser Fettsäure vermutlich keine der genannten Effekte provozieren. Eine Höchstmenge ist für ALA bisher nicht bekannt und bedarf zur sicheren Abklärung weiterer Forschungsarbeiten.

Die differenzierten Wirkungen der Fettsäuren im Organismus unterstreichen an dieser Stelle die Auffassung anderer Autoren, wonach eine allgemeine Verhältnisempfehlung der n-6 zu n-3-Fettsäuren abgelehnt wird (Mueller et al., 2004; NRC, 2006).

Mit den erhöhten Konzentrationen von EPA und DGLA im Plasma, die durch eine ALA-reiche Diät und der Zugabe von Nachtkerzenöl erreicht wurden, lässt sich ein synergistischer Effekt in Hinsicht einer entzündungshemmenden Wirkung bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen vermuten. Die These lässt sich durch Untersuchungen bei Katzen und Hunden unterstützen, denen GLA und EPA verabreicht wurde und bei denen eine klinische Besserung der Hautveränderungen erzielt wurde (Harvey, 1993a; Bond and Lloyd, 1992b; Scott et al., 1992). Zudem ließ sich über eine Konzentrationserhöhung von ALA die Bildung der AA kontrollieren, aus der vorrangig entzündungsfördernde Metabolite gebildet werden (Tretter, 2010). Gleichzeitig wurde durch die begrenzte Δ^6 -Desaturase-Aktivität bei Katzen und die vorteilhafte Molekülstruktur der GLA eine Anreicherung von LA provoziert, die sich günstig auf eine funktionelle Hautbarriere auswirken könnte. Für diesen Nachweis sind jedoch weitergehende Untersuchungen nötig.

Obwohl sich die Fettsäurezusammensetzung im Plasma wie erwartet beeinflussen ließ, korrelierten die fütterungsbedingten Veränderungen nicht bei allen Patienten mit einer klinischen Verbesserung. Dies spiegelte die Ergebnisse anderer Untersuchungen bei Katzen und bei Hunden wider (Harvey, 1993b; a; Mueller et al., 2004). In Hinsicht der komplexen Zusammenhänge bei allergischen Erkrankungen besteht weiterhin Forschungsbedarf.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der diätetische Einfluss von Nachtkerzenöl bei hautkranken Katzen auf verschiedenen Ebenen einer möglichen Fettsäurewirkung untersucht. Die Ergebnisse indizieren in einigen hämatologischen und immunologischen Parametern eine Reduktion entzündlicher Veränderungen. In Hinsicht einer reduzierten Δ^6 -Desaturase-Aktivität bei Katzen, sind die nachgewiesenen Effekte auf die Fettsäurekonzentrationen im Plasma von besonderer Bedeutung.

Sonnenblumenöl und Nachtkerzenöl zeigten in dieser Studie ähnliche klinische Ergebnisse, die möglicherweise mit dem LA-Gehalt der beiden Öle und seiner Bedeutung für eine funktionelle Hautbarriere in Zusammenhang stehen. Nachhaltige Effekte, wie sie bei Nachtkerzenöl, aber nicht bei Sonnenblumenöl, in anderen Untersuchungen beobachtet wurden, konnten aufgrund des gewählten Studiendesigns nicht geprüft werden. Möglicherweise lässt sich die entzündungshemmende Wirkung von Nachtkerzenöl bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen noch konkreter bestimmen, wenn eine Diät mit mäßigen n-3-Fettsäuregehalten verwendet und die Konzentration von Nachtkerzenöl erhöht wird.

Dadurch könnte ein eventuell maskierender, wenn auch synergistischer Effekt der in dieser Studie verwendeten Futtermittel, ausgeschlossen werden.

Weitere Studien sind nötig, um den Einfluss von *Oenothera biennis* L. mit seinen bioaktiven Nebenverbindungen auch in höheren Dosierungen zu prüfen, um mögliche klinische Einsatzbereiche noch besser evaluieren zu können.



Abb. 22: Nachtkerze blühend, Schweich-Issel (Rheinland-Pfalz, Deutschland), 24.07.2017

6 Zusammenfassung

Der diätetische Einfluss von Nachtkerzenöl bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen

Das Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, ob eine Supplementierung mit Nachtkerzenöl und der enthaltenen γ -Linolensäure (GLA) bei Katzen mit chronischen Hauterkrankungen die Entzündungsprozesse beeinflusst und zu einer Besserung der klinischen Symptome führt. Daher wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie die Effekte von Nachtkerzenöl und Sonnenblumenöl bei 29 Katzen mit feliner atopischer Dermatitis verglichen. Vor und nach der achtwöchigen Fütterungsphase erfolgten eine Blutentnahme und eine klinische Untersuchung zur Bewertung des dermatologischen Krankheitsbildes.

Anhand der Blutproben wurden die Fettsäurenkonzentrationen im Plasma bestimmt, sowie immunologische, hämatologische und blutchemische Untersuchungen durchgeführt. Die Beurteilung der Hautveränderungen erfolgte mithilfe der Werteskala SCORFAD, einer validierten Methode zur graduellen Bewertung der häufigsten Hautreaktionsmuster bei Katzen mit Allergien.

Nachtkerzenöl führte zu einem deutlichen Anstieg der Plasmakonzentrationen von GLA und dessen Konversionsprodukt DGLA (Dihomo- γ -Linolensäure) ($p < 0,05$). Mit der Fütterung von Nachtkerzenöl zeigte sich eine Reduzierung der entzündungsmodulierenden Zytokine Interleukin 6 und Interleukin 8, die sich für Interleukin 6 bei Katzen mit Exkorationen statistisch sichern ließ ($p < 0,05$). Für Sonnenblumenöl konnte keiner dieser Effekte verzeichnet werden. Dabei bestand zwischen den laboranalytischen und den klinischen Befunden keine Korrelation. Eine klinische Besserung wurde in beiden Fütterungsgruppen gleichermaßen beobachtet. Bei den Hautreaktionsmustern miliare Dermatitis, selbst-induzierte Alopezie und Exkorationen lag sie bei Nachtkerzenöl zwischen 50 % bis 57 % und bei Sonnenblumenöl zwischen 50 % bis 82 %. Statistisch ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen dokumentieren. Beachtenswert und möglicherweise limitierend für das Studienergebnis war der ungleiche Schweregrad der Hautveränderungen für die Bewertungen.

Im Rahmen dieser Studie ließ sich eine entzündungshemmende Wirkung von Nachtkerzenöl bei Katzen auf immunologischer Ebene nachweisen, erzielte im Vergleich zu Sonnenblumenöl jedoch keine besseren klinischen Effekte. Die biochemischen Parameter zeigen, dass die orale Gabe von Nachtkerzenöl als eine ergänzende Therapieoption für Katzen mit chronischen Hauterkrankungen empfohlen werden kann.

7 Summary

The dietary influence of evening primrose oil in cats with chronic skin diseases

The aim of this study was to evaluate whether supplementation with evening primrose oil, and the γ -linolenic acid (GLA) it contains, influences inflammatory processes in cats with chronic skin diseases and leads to an improvement in their clinical symptoms. To this end, the effects of evening primrose oil and sunflower oil were compared in a randomised, placebo-controlled, double-blind study of 29 cats with feline atopic dermatitis. Blood samples and clinical examinations to evaluate the dermatological condition were performed before and after the eight-week feeding trial.

The blood samples were used to determine the fatty acid concentrations in the plasma and to carry out immunological, haematological and blood chemistry investigations. Skin lesions were assessed using SCORFAD, a validated method for the evaluation of the most frequently identified skin reaction patterns in allergic cats.

Evening primrose oil led to a significant increase in plasma concentrations of GLA and its conversion product DGLA (dihomo- γ -linolenic acid) ($p < 0.05$). The administration of evening primrose oil resulted in a reduction of the inflammation modulating cytokines interleukin 6 and interleukin 8, which could be statistically confirmed for interleukin 6 in cats with excoriations ($p < 0.05$). With sunflower oil, none of these effects were recorded. There was no correlation between the laboratory-analysed results and the clinical results. Clinical improvement was observed in both feeding groups equally. Some 50 to 57 per cent of the cats given evening primrose oil and 50 to 82 per cent of the cats given sunflower oil showed fewer skin lesions in the reaction patterns of miliary dermatitis, self-induced alopecia and excoriations. Statistically, no difference between the groups could be documented. The unequal severity of the lesions for assessment was noteworthy and possibly limiting for the outcome of the study.

In this study, evening primrose oil demonstrated an anti-inflammatory effect in cats on an immunological level, but did not achieve better clinical effects when compared to sunflower oil. The biochemical parameters show that oral administration of evening primrose oil may be recommended as a complementary treatment option for cats with chronic skin diseases.

8 Literaturverzeichnis

- Abraham, W.; Wertz, P. W.; Downing, D. T. (1985). Linoleate-rich acylglucosylceramides of pig epidermis: structure determination by proton magnetic resonance. *Journal of Lipid Research*, 26(6), 761.
- Adam, L. (2000). *Nachtkerze - Nutzung des Samenöls*. Brandenburg: Landesamt für Verbraucherschutz und Landwirtschaft Land Brandenburg, Referat Acker- und Pflanzenbau, Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. FKZ: 96 NR 160.
- Adam, L. (2004): *Von der Wildpflanze zur Nutzpflanze - Die Nachtkerze*, Dokumentation [DVD]. Sanssouci Film Kleinmachnow, Ministerium für Landwirtschaft, Umweltschutz und Raumordnung des Landes Brandenburg.
- Adam, L. (2009). Nachtkerze. in: Hoppe, B. (ed.) *Handbuch des Arznei- und Gewürzpflanzenbaus: Grundlagen des Arznei- und Gewürzpflanzenbaus Teil 1*. Bd. 1. 483-490. Bernburg: Verein für Arznei- und Gewürzpflanzen SALUPLANTA e. V.
- Adam, L. (2013). Nachtkerze, Gemeine (*Oenothera biennis* L.). in: Hoppe, B. (ed.) *Handbuch des Arznei- und Gewürzpflanzenbaus: Arznei- und Gewürzpflanzen L - Z*. Bd. 5. 208-230. Bernburg: Verein für Arznei- und Gewürzpflanzen SALUPLANTA e.V.
- Akarsu, E. S.; House, R. V.; Cocceani, F. (1998). Formation of interleukin-6 in the brain of the febrile cat: relationship to interleukin-1. *Brain Research*, 803(1), 137-143.
- Bamford, J. T.; Ray, S.; Musekiwa, A.; Van Gool, C.; Humphreys, R.; Ernst, E. (2013). Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4), Art.No.: Cd004416.
- Bamford, J. T. M.; Gibson, R. W.; Renier, C. M. (1985). Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and γ -linolenic acids). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13(6), 959-965.
- Basiouni, S. (2013). The modulating effects of polyunsaturated fatty acids on membrane composition and phospholipase D in a canine mast cell line as a model for atopic dermatitis. Dissertation. Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut Universität Leipzig.

- Basnayake, V.; Sinclair, H. M. (1954). Skin permeability in deficiency of essential fatty acids. *Journal of Physiology*, 126(2), 55.
- Bauer, J. E. (1997). Fatty acid metabolism in domestic cats (*Felis catus*) and cheetahs (*Acinonyx jubatas*). *Proceedings of the Nutrition Society*, 56(3), 1013-1024.
- Bauer, J. E. (2004). Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(5), 668.
- Bauer, J. E. (2008). Essential fatty acid metabolism in dogs and cats. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 37(spe), 20-27.
- Bauer, J. E. (2011). Therapeutic use of fish oils in companion animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(11), 1441-1451.
- Bauer, J. E. (2016). The essential nature of dietary omega-3 fatty acids in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 249(11), 1267-1272.
- Bayles, B.; Usatine, R. (2009). Evening primrose oil. *American Academy of Family Physicians*, 80(12), 1405.
- Belch, J. J.; Ansell, D.; Madhok, R.; O'dowd, A.; Sturrock, R. D. (1988). Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 47(2), 96-104.
- Belitz, H.-D.; Grosch, W.; Schieberle, P. (2008). *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*. 6. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Verlag.
- Belova, S.; Wilhelm, S.; Linek, M.; Beco, L.; Fontaine, J.; Bergvall, K.; Favrot, C. (2012). Factors affecting allergen-specific IgE serum levels in cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 76(1), 45-51.
- Bensignor, E.; Morgan, D. M.; Nuttall, T. (2008). Efficacy of an essential fatty acid-enriched diet in managing canine atopic dermatitis: a randomized, single-blinded, cross-over study. *Veterinary Dermatology*, 19(3), 156-162.

- Bhattacharya, A.; Sun, D.; Rahman, M.; Fernandes, G. (2007). Different ratios of eicosapentaenoic and docosahexaenoic omega-3 fatty acids in commercial fish oils differentially alter pro-inflammatory cytokines in peritoneal macrophages from C57BL/6 female mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(1), 23-30.
- Biagi, P. L.; Bordoni, A.; Masi, M.; Ricci, G.; Fanelli, C.; Patrizi, A.; Ceccolini, E. (1988). A long-term study on the use of evening primrose oil (Efamol) in atopic children. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 14(4), 285-290.
- Biagi, P. L.; Hrelia, S.; Celadon, M.; Turchetto, E.; Masi, M.; Ricci, G.; Specchia, F.; Cannella, M. V.; Horrobin, D. F.; Bordoni, A. (1993). Erythrocyte membrane fatty acid composition in children with atopic dermatitis compared to age-matched controls. *Acta Paediatrica*, 82(9), 789-790.
- Bickel, S. (2012). Ölpflanzen in Europa. *Biologie in unserer Zeit*, 42(4), 222-231.
- Bjørneboe, A.; Søyland, E.; Bjørneboe, G. E. A.; Rajka, G.; Drevon, C. A. (1987). Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 117(4), 463-469.
- Blaskovic, M. (2012). Einfluss topischer Applikation von essentiellen Fettsäuren und ätherischen Ölen bei Hunden mit atopischer Dermatitis. Dissertation. Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Boch, T. (2016). Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch. *Leitsätze für Speisefette und Speiseöle 2011*. 6. Online-Auflage, Rechtsstand: 1.10.2016 ed.
- Bond, L. M.; Miyazaki, M.; O'Neill, L. M.; Ding, F.; Ntambi, J. M. (2015). Fatty Acid Desaturation and Elongation in Mammals. Chapter 6. in: Ridgway, N. & Mcleod, R. (eds.) *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 6th ed. 185-208. Oxford u.a.: Elsevier Science.
- Bond, R.; Lloyd, D. H. (1992a). A double-blind comparison of olive oil and a combination of evening primrose oil and fish oil in the management of canine atopy. *Veterinary Record*, 131(24), 558-560.

- Bond, R.; Lloyd, D. H. (1992b). Randomized Single-blind Comparison of an Evening Primrose Oil and Fish Oil Combination and Concentrates of these Oils in the Management of Canine Atopy. *Veterinary Dermatology*, 3(6), 215-219.
- Bond, R.; Lloyd, D. H. (1994). Combined treatment with concentrated essential fatty acids and prednisolone in the management of canine atopy. *Veterinary Record*, 134(2), 30-32.
- Braunschweig, R. V. (2012). *Pflanzenöle*. 4. Auflage. Wiggensbach: Stadelmann Verlag.
- Bright, J. M.; Sullivan, P. S.; Melton, S. L.; Schneider, J. F.; McDonald, T. P. (1994). The Effects of n-3 Fatty Acid Supplementation on Bleeding Time, Plasma Fatty Acid Composition, and In Vitro Platelet Aggregation in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(4), 247-252.
- Bryan, J.; Frank, L. A. (2010). Food allergy in the cat: a diagnosis by elimination. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(11), 861.
- Buckley, L. (2017). Treatment of presumed allergic skin disease in cats. *In Practice*, 39(6), 242.
- Burr, G. O.; Burr, M. M. (1929). A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *Journal of Biological Chemistry*, 82(2), 345-367.
- Burr, G. O.; Burr, M. M. (1930). On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *Journal of Biological Chemistry*, 86(2), 587-621.
- Calder, P. C.; Bond, J. A.; Harvey, D. J.; Gordon, S.; Newsholme, E. A. (1990). Uptake and incorporation of saturated and unsaturated fatty acids into macrophage lipids and their effect upon macrophage adhesion and phagocytosis. *Biochemical Journal*, 269(3), 807-814.
- Calder, P. C. (1998). Dietary fatty acids and the immune system. *Nutrition Reviews*, 56(1), S70-S83.
- Campbell, K. L. (1990). Fatty acid supplementation and skin disease. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 20(6), 1475-1486.

- Campbell, K. L.; Dorn, G. P. (1992). Effects of oral sunflower oil and olive oil on serum and cutaneous fatty acid concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science*, 53(2), 172-178.
- Campbell, K. L.; Czarnecki-Maulden, G. L.; Schaeffer, D. J. (1995). Effects of animal and soy fats and proteins in the diet on fatty acid concentrations in the serum and skin of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 56(11), 1465-1469.
- Campbell, K. L.; Roudebush, P. (1995). Effects of four diets on serum and cutaneous fatty acids, transepidermal water losses, skin surface lipids, hydration and condition of the skin and haircoat of dogs. In: *Proceedings Annual AAVD & ACVD Meeting*. 80–81. Santa Fe, NM.
- Carriere, F.; Raphel, V.; Moreau, H.; Bernadac, A.; Devaux, M. A.; Grimaud, R.; Barrowman, J. A.; Benicourt, C.; Junien, J. L.; Laugier, R.; Et Al. (1992). Dog gastric lipase: stimulation of its secretion in vivo and cytolocalization in mucous pit cells. *Gastroenterology*, 102(5), 1535-1545.
- Case, L. P.; Daristotle, L.; Hayek, M. G.; Foess Raasch, M. (2011). *Canine and Feline Nutrition: A Resource for Companion Animal Professionals*. 3rd. Maryland Heights: Mosby Elsevier.
- Center, S. A.; Randolph, J. F.; Erb, H. N.; Reiter, S. (1990). Eosinophilia in the cat: a retrospective study of 312 cases (1975 to 1986). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26(4), 349-358.
- Chamberlin, A. J.; Bauer, J. E. (2014). Dietary gamma-linolenic acid supports arachidonic acid accretion and associated Delta-5 desaturase activity in feline uterine but not ovarian tissues. *The Journal of Nutritional Science*, 3(e43), 1-4.
- Chapkin, R. S.; Ziboh, V. A. (1984). Inability of skin enzyme preparations to biosynthesize arachidonic acid from linoleic acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 124(3), 784-792.
- Chapkin, R. S.; Ziboh, V. A.; Marcelo, C. L.; Voorhees, J. J. (1986). Metabolism of essential fatty acids by human epidermal enzyme preparations: evidence of chain elongation. *Journal of Lipid Research*, 27(9), 945-954.

- Chapkin, R. S.; Ziboh, V. A.; Mccullough, J. (1987). Dietary influences of evening primrose and fish oil on the skin of essential fatty acid-deficient guinea pigs. *The Journal of Nutrition*, 117(8), 1360-1370.
- Charnock, J. S.; Crozier, G. L.; Woodhouse, J. (1994). Gamma-linolenic acid, black currant seed and evening primrose oil in the prevention of cardiac arrhythmia in aged rats. *Nutrition Research*, 14(7), 1089-1099.
- Chung, B. Y.; Kim, J. H.; Cho, S. I.; Ahn, I. S.; Kim, H. O.; Park, C. W.; Lee, C. H. (2013). Dose-Dependent Effects of Evening Primrose Oil in Children and Adolescents with Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology*, 25(3), 285-291.
- Chung, S.; Kong, S.; Seong, K.; Cho, Y. (2002). γ -Linolenic Acid in Borage Oil Reverses Epidermal Hyperproliferation in Guinea Pigs. *The Journal of Nutrition*, 132(10), 3090-3097.
- Corbett, R.; Menez, J. F.; Floch, H. H.; Leonard, B. E. (1991). The effects of chronic ethanol administration on rat liver and erythrocyte lipid composition: modulatory role of 'evening primrose oil'. *Alcohol and Alcoholism*, 26(4), 459-464.
- Cummings, K. A.; Abelson, A. L.; Rozanski, E. A.; Sharp, C. R. (2016). The effect of storage on ammonia, cytokine, and chemokine concentrations in feline whole blood. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(5), 639-645.
- Cunnane, S. C.; Horrobin, D. F. (1980). Parenteral Linoleic and γ -Linolenic Acids Ameliorate the Gross Effects of Zinc Deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 164(4), 583-588.
- Cunnane, S. C. (1982). Differential regulation of essential fatty acid metabolism to the prostaglandins: Possible basis for the interaction of zinc and copper in biological systems. *Progress in Lipid Research*, 21(1), 73-90.
- Davidson, B. C.; Morsbach, D.; Cantrill, R. C. (1986). The fatty acid composition of the liver and brain of Southern African cheetahs. *Progress in Lipid Research*, 25, 97-99.

- Demacker, P. N. M.; Van Heijst, P. J.; Hak-Lemmers, H. L. M.; Stalenhoef, A. F. H. (1987). A study of the lipid transport system in the cat, *Felix [sic] domesticus*. *Atherosclerosis*, 66(1), 113-123.
- Denk, D. (2009). Über den Einfluss von mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf kutane Mastzellen und eosinophile Granulozyten bei Hunden mit atopischer Dermatitis. Dissertation. Institut für Tierpathologie. Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Descroix-Vagne, M.; Perret, J. P.; Baba, M. D.-E.; Bosshard, A.; Dechelette, M. A.; Gros, I.; Desvigne, A.; Rakotomalala, H. (1993). Variation of gastric lipase secretion in the Heidenhain pouch of the cat. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*, 101(1), 79-85.
- Dubois, G. R.; Bruijnzeel-Koomen, C. a. F. M.; Bruijnzeel, P. L. B. (1994). IL-4 induces chemotaxis of blood eosinophils from atopic dermatitis patients, but not from normal individuals. *Journal of Investigative Dermatology*, 102(6), 843-846.
- Dunbar, B. L.; Bauer, J. E. (2002). Conversion of essential fatty acids by delta 6-desaturase in dog liver microsomes. *The Journal of Nutrition*, 132(6), 1701S-1703S.
- Ebermann, R.; Elmadfa, I. (2011). *Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung*. 2nd ed. Vienna: Springer Wien New York.
- El-Yassimi, A.; Hichami, A.; Besnard, P.; Khan, N. A. (2008). Linoleic acid induces calcium signaling, Src kinase phosphorylation, and neurotransmitter release in mouse CD36-positive gustatory cells. *Journal of Biological Chemistry*, 283(19), 12949-12959.
- Elias, P. (1981). Lipids and the epidermal permeability barrier. *Archives of Dermatological Research*, 270(1), 95-117.
- Elias, P. M.; Brown, B. E. (1978). The mammalian cutaneous permeability barrier: defective barrier function in essential fatty acid deficiency correlates with abnormal intercellular lipid deposition. *Laboratory Investigation*, 39(6), 574-583.

- Elias, P. M.; Brown, B. E.; Ziboh, V. A. (1980). The permeability barrier in essential fatty acid deficiency: evidence for a direct role for linoleic acid in barrier function. *Journal of Investigative Dermatology*, 74(4), 230-233.
- Engelhard, V. H.; Esko, J. D.; Storm, D. R.; Glaser, M. (1976). Modification of adenylate cyclase activity in LM cells by manipulation of the membrane phospholipid composition in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73(12), 4482.
- Engvall, E.; Perlmann, P. (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*, 8(9), 871-874.
- Eskin, N. a. M. (2008). Borage and evening primrose oil. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 110, 651-654.
- Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill, A. H.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R. H.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W.; Shimizu, T.; Spener, F.; Van Meer, G.; Vannieuwenhze, M. S.; White, S. H.; Witztum, J.; Dennis, E. A. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*, 46, 839-861.
- Favrot, C.; Steffan, J.; Seewald, W.; Hobi, S.; Linek, M.; Marignac, G.; Olivry, T.; Beco, L.; Nett, C.; Fontaine, J.; Roosje, P.; Bergvall, K.; Belova, S.; Koebrich, S.; Pin, D.; Kovalik, M.; Meury, S.; Wilhelm, S. (2012). Establishment of diagnostic criteria for feline nonflea-induced hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23(1), 45-e11.
- Favrot, C.; Rostaher, A.; Fischer, N. (2014). Clinical symptoms, diagnosis and therapy of feline allergic dermatitis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 156(7), 327-335.
- Favrot, C. (2015). Pathogenese und Diagnose des felinen atopischen Syndroms. in: *Proceedings DGVD Kongress, 2015 Mannheim*.
- Feingold, K. R. (2007). Thematic review series: Skin Lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *Journal of Lipid Research*, 48(12), 2531-2546.
- Firestone, D. (1999). Physical and chemical characteristics of oils, fats, and waxes. [CD-ROM]. Champaign, Illinois: American Oil Chemists' Society Press.

- Fischer, P. D. M.; Glomb, P. D. M. A. (2015). *Moderne Lebensmittelchemie*. Hamburg: Behr's Verlag.
- Foster, A. (2003). Clinical approach to feline eosinophilic granuloma complex. *In Practice*, 25(1), 2.
- Foster, A. P.; Roosje, P. J. (2006). Update on Feline Immunoglobulin E (IgE) and Diagnostic Recommendations for Atopy - Chapter 25. *Consultations in Feline Internal Medicine (Fifth Edition)*. 229-238. Saint Louis: W.B. Saunders.
- Frankel, T. L.; Rivers, J. P. (1978). The nutritional and metabolic impact of gamma-linolenic acid (18:3omega6) on cats deprived of animal lipid. *British Journal of Nutrition*, 39(1), 227.
- Fritsch, D.; Allen, T. A.; Dodd, C. E.; Jewell, D. E.; Sixby, K. A.; Leventhal, P. S.; Hahn, K. A. (2010). Dose-Titration Effects of Fish Oil in Osteoarthritic Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1020-1026.
- Galli, S. J.; Gordon, J. R.; Wershil, B. K. (1991). Cytokine production by mast cells and basophils. *Current Opinion in Immunology*, 3(6), 865-873.
- Ghasemnezhad, A. (2007). Investigations on the effects of harvest methods and storage conditions on yield, quality and germination of evening primrose (*Oenothera biennis* L.) seeds. dissertation. Justus Liebig University Giessen.
- Ghasemnezhad, A.; Honermeier, B. (2007). Seed yield, oil content and fatty acid composition of *Oenothera biennis* L. affected by harvest date and harvest method. *Industrial Crops and Products*, 25(3), 274-281.
- Gil, A. (2002). Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(8), 388-396.
- Gorlach, S.; Wagner, W.; Podsedek, A.; Sosnowska, D.; Dastyh, J.; Koziolkiewicz, M. (2011). Polyphenols from evening primrose (*Oenothera paradoxa*) defatted seeds induce apoptosis in human colon cancer Caco-2 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59(13), 6985-6997.

- Greenfield, S. M.; Green, A. T.; Teare, J. P.; Jenkins, A. P.; PUNCHARD, N. A.; Ainley, C. C.; Thompson, R. P. (1993). A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 7(2), 159-166.
- Grewe, M.; Czech, W.; Morita, A.; Werfel, T.; Klammer, M.; Kapp, A.; Ruzicka, T.; Schöpf, E.; Krutmann, J. (1998). Human Eosinophils Produce Biologically Active IL-12: Implications for Control of T Cell Responses. *Journal of Immunology*, 161(1), 415.
- Grieve, M. (1984). *A Modern Herbal: The medicinal, culinary, cosmetic and economic properties, cultivation and folklore of herbs, grasses, fungi, shrubs and trees with all their modern scientific uses*. Middleburg: Penguin.
- Grubauer, G.; Elias, P. M.; Feingold, K. R. (1989). Transepidermal water loss: the signal for recovery of barrier structure and function. *Journal of Lipid Research*, 30(3), 323-333.
- Gruber, R.; Schmuth, M. (2014). Barrierefunktion der gesunden Haut. *Der Hautarzt*, 65(3), 234-240.
- Gurr, M. I.; Harwood, J. L. (1991). Dietary lipids: implications for health and disease. Chapter 5. in: Gurr, M. I. & Harwood, J. L. (eds.) *Lipid Biochemistry: An Introduction*. 162-243. Boston, MA: Springer US.
- Hager, H. (1993). *Handbuch der pharmazeutischen Praxis: für Apotheker, Arzneimittelhersteller, Ärzte und Medizinalbeamte*. 5th ed. Berlin [u.a.]: Springer.
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(3-4), 207-208.
- Hand, M. S.; Thatcher, C. D.; Remillard, R. L.; Roudebush, P. (2003). *Klinische Diätetik für Kleintiere*. Bd 2. 4. Auflage. Hannover: Schlütersche.
- Hand, M. S.; Thatcher, C. D.; Remillard, R. L.; Roudebush, P.; Novotny, B. J. (2011). *Small Animal Clinical Nutrition: Quick Consult*. 5th ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute.
- Hansen, A. E. (1937). Serum lipids in eczema and in other pathologic conditions. *Journal of Allergy*, 8(5), 519.

- Hansen, A. E.; Wiese, H. F. (1951). Fat in the diet in relation to nutrition of the dog. I. Characteristic appearance and gross changes of animals fed diets with and without fat. *Texas Reports on Biology and Medicine*, 9(3), 491-515.
- Hansen, H. S.; Jensen, B. (1985). Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide and acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinat and α -linolenate. *Biochimica et Biophysica Acta*, 834(3), 357-363.
- Hartop, P. J.; Prottey, C. (1976). Changes in transepidermal water loss and the composition of epidermal lecithin after applications of pure fatty acid triglycerides to skin of essential fatty acid-deficient rats. *British Journal of Dermatology*, 95(3), 255.
- Harvey, R. G. (1991). Management of feline miliary dermatitis by supplementing the diet with essential fatty acids. *Veterinary Record*, 128(14), 326-329.
- Harvey, R. G. (1993a). Effect of varying proportions of evening primrose oil and fish oil on cats with crusting dermatosis ('miliary dermatitis'). *Veterinary Record*, 133(9), 208-211.
- Harvey, R. G. (1993b). A comparison of evening primrose oil and sunflower oil for the management of papulocrustous dermatitis in cats. *Veterinary Record*, 133(23), 571-573.
- Harvey, R. G. (1999). A blinded, placebo-controlled study of the efficacy of borage seed oil and fish oil in the management of canine atopy. *Veterinary Record*, 144(15), 405.
- Heckel, C. (2009). Einfluss von Omega-3-Fettsäuren aus Algen auf das Fettsäuremuster und auf Knochenparameter beim Pony. Dissertation. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Heinrich, P. C.; Müller, M.; Graeve, L. (2014). *Biochemie und Pathobiochemie Löffler/Petrides*. 9. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Hightower, K.; Marsella, R.; Flynn-Lurie, A. (2010). Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 88-95.
- Hill, P. B.; Lo, A.; Eden, C. a. N.; Huntley, S.; Morey, V.; Ramsey, S.; Richardson, C.; Smith, D. J.; Sutton, C.; Taylor, M. D.; Thorpe, E.; Tidmarsh, R.; Williams, V. (2006). Survey of

- the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Veterinary Record*, 158(16), 533.
- Hill, R. C.; Burrows, C. F.; Ellison, G. W.; Bauer, J. E. (2001). The effect of texturized vegetable protein from soy on nutrient digestibility compared to beef in cannulated dogs. *Journal of Animal Science*, 79(8), 2162.
- Hobi, S.; Linek, M.; Marignac, G.; Olivry, T.; Beco, L.; Nett, C.; Fontaine, J.; Roosje, P.; Bergvall, K.; Belova, S.; Koebrich, S.; Pin, D.; Kovalik, M.; Meury, S.; Wilhelm, S.; Favrot, C. (2011). Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Veterinary Dermatology*, 22(5), 406-413.
- Hofmann, A. F. (1963). The function of bile salts in fat absorption. The solvent properties of dilute micellar solutions of conjugated bile salts. *Biochemical Journal*, 89(1), 57-68.
- Holleran, W. M.; Uchida, Y.; Halkier-Sorensen, L.; Haratake, A.; Hara, M.; Epstein, J. H.; Elias, P. M. (1997). Structural and biochemical basis for the UVB-induced alterations in epidermal barrier function. *Photodermatology Photoimmunology Photomedicine*, 13(4), 117-128.
- Holló, J. (1987). Trends in der Aufarbeitung von Ölsamen. *Fett Wissenschaft Technologie*, 89(1), 2-7.
- Holman, C. P.; Bell, A. F. (1983). A trial of evening primrose oil in the treatment of chronic schizophrenia. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*, 12(4), 302-304.
- Holman, R. T. (1960). The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *The Journal of Nutrition*, 70, 405-410.
- Holman, R. T. (1971). Essential fatty acid deficiency. Chapter 8. in: Holman, R. T. (ed.) *Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids*. 9. 275-348. Oxford: Pergamon Press.
- Holman, R. T.; Johnson, S. B.; Hatch, T. F. (1982). A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 35(3), 617-623.

- Horrobin, D. (1989). Essential fatty-acids in clinical dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 20(6), 1045-1053.
- Horrobin, D. F. (1992). Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Progress in Lipid Research*, 31(2), 163-194.
- Houten, S. M.; Wanders, R. (2010). A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(5), 469-477.
- Huang, Y. S.; Cunnane, S. C.; Horrobin, D. F.; Davignon, J. (1982). Most biological effects of zinc deficiency corrected by γ -linolenic acid (18: 3 ω 6) but not by linoleic acid (18: 2 ω 6). *Atherosclerosis*, 41(2), 193-207.
- Hwang, D. (2000). Fatty Acids and Immune Responses—A New Perspective in Searching for Clues to Mechanism. *Annual Review of Nutrition*, 20(1), 431-456.
- Ishikawa, T.; Fujiyama, Y.; Igarashi, O.; Morino, M.; Tada, N.; Kagami, A.; Sakamoto, T.; Nagano, M.; Nakamura, H. (1989). Effects of gammalinolenic acid on plasma lipoproteins and apolipoproteins. *Atherosclerosis*, 75(2), 95-104.
- Iwai, I.; Han, H. M.; Den Hollander, L.; Svensson, S.; Ofverstedt, L.; Anwar, J.; Brewer, J.; Bloksgaard, M.; Laloef, A.; Nosek, D.; Masich, S.; Bagatolli, L.; Skoglund, U.; Norlen, L. (2012). The human skin barrier is organized as stacked bilayers of fully extended ceramides with cholesterol molecules associated with the ceramide sphingoid moiety. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(9), 2215-2225.
- James, W. T.; Mc, C. C. (1950). A study of food intake, activity, and digestive efficiency in different type dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 11(41), 412-413.
- Kainz, M.; Telmer, K.; Mazumder, A. (2006). Bioaccumulation patterns of methyl mercury and essential fatty acids in lacustrine planktonic food webs and fish. *Science of The Total Environment*, 368(1), 271-282.
- Kamphues, J.; Wolf, P.; Coenen, M.; Eder, K.; Iben, C.; Kienzle, E.; Liesegang, A.; Männer, K.; Zebeli, Q.; Zentek, J. (2014). *Supplemente zur Tierernährung für Studium und Praxis*. 12. Aufl. Hannover: Schaper Verlag.

- Kane, E.; Morris, J. G.; Rogers, Q. R. (1981a). Acceptability and digestibility by adult cats of diets made with various sources and levels of fat. *Journal of Animal Science*, (6), 1516-1523.
- Kane, E.; Morris, J. G.; Rogers, Q. R.; Ihrke, P. J.; Cupps, P. T. (1981b). Zinc deficiency in the cat. *The Journal of Nutrition*, 111(3), 488-495.
- Karleskind, A.; Wolff, J.-P. (1996). *Oils and fats manual a comprehensive treatise: properties, production, applications*. Londres Paris: Technique & Documentation - Lavoisier.
- Kearns, R. J.; Hayek, M. G.; Turek, J. J.; Meydani, M.; Burr, J. R.; Greene, R. J.; Marshall, C. A.; Adams, S. M.; Borgert, R. C.; Reinhart, G. A. (1999). Effect of age, breed and dietary omega-6 (n-6) : omega-3 (n-3) fatty acid ratio on immune function, eicosanoid production, and lipid peroxidation in young and aged dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 69(2-4), 165-183.
- Khodoun, M.; Gudimetla, V.; Krishnamurthy, D.; Strait, R.; Finkelman, F. (2014). Mechanism of food allergy (FA) induction by medium chain triglycerides (MCT). *Journal of Immunology*, 192(1s), 119-129.
- Kilian, U. (2012). *Duden Wörterbuch medizinischer Fachbegriffe*. 9. Aufl. Mannheim Zürich: Dudenverlag.
- King, S.; Favrot, C.; Messinger, L.; Nuttall, T.; Steffan, J.; Forster, S.; Seewald, W. (2012). A randomized double-blinded placebo-controlled study to evaluate an effective ciclosporin dose for the treatment of feline hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23(5), 440-484.
- Kirchgeßner, M.; Stangl, G.; Reichlmayr-Lais, A.; Eder, K. (1994). The effects of dietary oils on the fatty acid composition and osmotic fragility of rat erythrocytes. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 33(2), 146-158.
- Knospe, C.; Plendl, J. (1997). Histochemical demonstration of lipase activity in the gastric mucosa of the cat. *Anatomia Histologia Embryologia*, 26(4), 303-304.
- Kraft, W. (2005). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 6. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Schattauer Verlag.

- Kreil-Ouschan, C. (2017). Management der feline atopischen Dermatitis. *Kleintier Konkret*, 20(06), 32-34.
- Krist, S. (2013). *Lexikon der pflanzlichen Fette und Öle*. 2. Aufl. Wien [u.a.]: Springer Verlag.
- Kroll, U. (1989). Die Beeinflussung der Plasmakonzentration von mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch die orale Gabe von Nachtkerzenöl. Dissertation. Medizinische Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität zu Bonn.
- Kuhnt, K.; Fuhrmann, C.; Köhler, M.; Kiehntopf, M.; Jahreis, G. (2014). Dietary echium oil increases long-chain n-3 PUFAs, including docosapentaenoic acid, in blood fractions and alters biochemical markers for cardiovascular disease independently of age, sex, and metabolic syndrome. *The Journal of Nutrition*, 144(4), 447.
- Laugerette, F.; Passilly-Degrace, P.; Patris, B.; Niot, I.; Febbraio, M.; Montmayeur, J.-P.; Besnard, P. (2005). CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *Journal of Clinical Investigation*, 115(11), 3177-3184.
- Law, T.; Davies, E.; Yuanlong, P.; Zanghi, B.; Want, E. (2015). Medium-chain triglyceride diet improves seizure control in epileptic dogs. *Epilepsia*, 56(1s), 164.
- Lawson, L. D.; Hughes, B. G. (1988). Triacylglycerol structure of plant and fungal oils containing ψ -linolenic acid. *Lipids*, 23(4), 313-317.
- Lawrence, C. E.; Callanan, J. J.; Willett, B. J.; Jarrett, O. (1995). Cytokine production by cats infected with feline immunodeficiency virus: a longitudinal study. *Immunology*, 85(4), 568-574.
- Lenox, C. E.; Bauer, J. E. (2013). Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 217-226.
- Lepage, G.; Roy, C. C. (1986). Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *Journal of Lipid Research*, 27(1), 114-120.

- Ley, M. (2010). Die Behandlung der felines atopischen Dermatitis. Dissertation. Medizinische Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Litchfield, C. (1972). *Analysis of Triglycerides*. New York: Academic Press.
- Loeffler, K. (2015). *Anatomie und Physiologie der Haustiere*. 14. Aufl. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer.
- Logas, D. B.; Kunkle, G. A. (1993). Double-blinded Study Examining the Effects of Evening Primrose Oil on Feline Pruritic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 4(4), 181-184.
- Logas, D. B.; Kunkle, G. A.; Mcdowell, L. E. E. (1993). Comparison of Serum Zinc Levels in Healthy, Systemically Ill and Dermatologically Diseased Dogs. *Veterinary Dermatology*, 4(2), 61-64.
- Logas, D. B.; Kunkle, G. A. (1994). Double-blinded crossover study with marine oil supplementation containing high-dose eicosapentaenoic acid for the treatment of canine pruritic skin disease. *Veterinary Dermatology*, 5(3), 99-104.
- Lokesh, B. R.; German, B.; Kinsella, J. E. (1988). Differential effects of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid on suppression of lipoxygenase pathway in peritoneal macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta*, 958(1), 99-107.
- Lovell, C. R.; Burton, J. L.; Horrobin, D. F. (1981). Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. *The Lancet*, 317(8214), 278.
- Lutz, H.; Kohn, B.; Forterre, F. (2015). *Krankheiten der Katze* 5. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag.
- Lynen, F.; Wessely, L.; Wieland, O.; Rueff, L. (1952). Zur β -Oxydation der Fettsäuren. *Angewandte Chemie*, 64(24), 687-687.
- Macdonald, M. L.; Rogers, Q. R.; Morris, J. G. (1983). Role of linoleate as an essential fatty acid for the cat independent of arachidonate synthesis. *The Journal of Nutrition*, 113(7), 1422-1433.

- Macdonald, M. L.; Anderson, B. C.; Rogers, Q. R.; Buffington, C. A.; Morris, J. G. (1984a). Essential fatty acid requirements of cats: pathology of essential fatty acid deficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 45(7), 1310-1317.
- Macdonald, M. L.; Rogers, Q. R. (1984). Nutrition of the domestic cat, a mammalian carnivore. *Annual Review of Nutrition*, 521-562.
- Macdonald, M. L.; Rogers, Q. R.; Morris, J. G. (1984b). Effects of dietary arachidonate deficiency on the aggregation of cat platelets. *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 78(1), 123-126.
- Macdonald, M. L.; Rogers, Q. R.; Morris, J. G.; Cupps, P. T. (1984c). Effects of linoleate and arachidonate deficiencies on reproduction and spermatogenesis in the cat. *The Journal of Nutrition*, 114(4), 719-726.
- Macdonald, M. L.; Rogers, Q. R.; Morris, J. G. (1985). Aversion of the cat to dietary medium-chain triglycerides and caprylic acid. *Physiology & Behavior*, 35(3), 371-375.
- Madison, K. C. (2003). Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(2), 231.
- Mahady, G. B.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R. (2001). *Botanical Dietary Supplements: Quality, Safety and Efficacy*. Lisse NL: Swets & Zeitlinger.
- Mainzer, B. (2010). Strontium-, Barium-, Cadmium-, Kupfer-, Zink-, Mangan-, Chrom- und Antimonkonzentrationen in Leber, Nierenrinde und Nierenmark der Spezies Katze, Hund und Pferd in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht vorgelegt von Barbara Mainzer. Dissertation. Institut für Tierernährung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin.
- Mangelsdorf, S. (2006). Vergleichende Untersuchung hautphysiologischer Parameter mit Einfluss auf die perkutane Penetration bei verschiedenen Spezies. Dissertation. Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin.
- Manku, M. S.; Horrobin, D. F.; Morse, N.; Kyte, V.; Jenkins, K.; Wright, S.; Burton, J. L. (1982). Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients:

- defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine*, 9(6), 615-628.
- Manku, M. S.; Horrobin, D. F.; Morse, N. L.; Wright, S.; Burton, J. L. (1984). Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *British Journal of Dermatology*, 110(6), 643-648.
- Manku, M. S.; Morse-Fisher, N.; Horrobin, D. F. (1988). Changes in human plasma essential fatty acid levels as a result of administration of linoleic acid and gamma-linolenic acid. *European Journal of Clinical Nutrition*, 42(1), 55-60.
- Martinez, M.; Ichaso, N.; Setien, F.; Durany, N.; Qiu, X.; Roesler, W. (2010). The $\Delta 4$ -desaturation pathway for DHA biosynthesis is operative in the human species: Differences between normal controls and children with the Zellweger syndrome. *Lipids in Health and Disease*, 9(1), 98.
- Matissek, R.; Steiner, G.; Fischer, M. (2014). *Lebensmittelanalytik*. 5. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Spektrum.
- Matthäus, B. (2009). *Warenkunde Ölpflanzen, Pflanzenöle: Inhaltsstoffe, Analytik, Reinigung, Trocknung, Lagerung, Vermarktung, Verarbeitung, Verwendung* Klein Sachau: Agrimedia. Erling Verlag.
- Matthäus, B. (2014). Fette und Öle: Grundlagenwissen und praktische Verwendung. *Ernährungs Umschau*, 3/2014, M162-M170.
- Messerer, D.; Porzsolt, F.; Hasford, J.; Neiß, A. (1987). Vorteile und Probleme multizentrischer Therapiestudien am Beispiel einer Studie zur Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms mit rekombinantem Interferon-Alpha-2C. *Oncology Research and Treatment*, 10(1), 43-49.
- Meydani, S. N.; Endres, S.; Woods, M. M.; Goldin, B. R.; Soo, C.; Morrill-Labrode, A.; Dinarello, C. A.; Gorbach, S. L. (1991). Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *The Journal of Nutrition*, 121(4), 547-555.

- Miller, W. H. J.; Scott, D. W.; Wellington, J. R. (1993). Efficacy of DVM Derm Caps Liquid in the management of allergic and inflammatory dermatoses of the cat. *Journal of the American Hospital Association*, 29, 37-40.
- Momota, Y.; Shimada, K.; Takami, A.; Akaogi, H.; Takasaki, M.; Mimura, K.; Azakami, D.; Ishioka, K.; Nakamura, Y.; Sako, T. (2013). Transepidermal water loss in cats: comparison of three differently clipped sites to assess the influence of hair coat on transepidermal water loss values. *Veterinary Dermatology*, 24(4), 450-e101.
- Momota, Y.; Shimada, K.; Gin, A.; Matsubara, T.; Azakami, D.; Ishioka, K.; Nakamura, Y.; Sako, T. (2016). Measurement of transepidermal water loss (TEWL) in cats with experimental skin barrier dysfunction using a closed chamber system.(Report). *Veterinary Dermatology*, 27(5), 428-e110.
- Monger, E. A.; Mclean, J. G.; Sinclair, A. J. (1980). Role of linoleic, gamma-linoleic and arachidonic acids in the prevention of clinical signs of essential fatty acid deficiency in cats. in: *Proceedings of the Nutrition Society of Australia Fifth Annual Conference*. White, C. L., 1980 South Bentley, W.A. (Australia). 199.
- Montserrat-De La Paz, S.; Fernández-Arche, Á.; Ángel-Martín, M.; García-Giménez, M. D. (2012). The sterols isolated from Evening Primrose oil modulate the release of proinflammatory mediators. *Phytomedicine*, 19(12), 1072-1076.
- Montserrat-De La Paz, S.; Fernández-Arche, M. A.; Ángel-Martín, M.; García-Giménez, M. D. (2013a). Phytochemical characterization of potential nutraceutical ingredients from Evening Primrose oil (*Oenothera biennis* L.). *Phytochemistry Letters*, 8, 158-162.
- Montserrat-De La Paz, S.; García-Giménez, M. D.; Ángel-Martín, M.; Marín-Aguilar, F.; Fernández-Arche, A. (2013b). Dietary supplementation evening primrose oil improve symptoms of fibromyalgia syndrome. *Journal of Functional Foods*, 5(3), 1279-1287.
- Montserrat-De La Paz, S.; García-Giménez, M. D.; Ángel-Martín, M.; Pérez-Camino, M. C.; Fernández Arche, A. (2014). Long-chain fatty alcohols from evening primrose oil inhibit the inflammatory response in murine peritoneal macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 131-136.

- Moriello, K. A. (2001). Feline atopy in three littermates. *Veterinary Dermatology*, 12(3), 177-181.
- Morris, J. G. (2004). Do cats need arachidonic acid in the diet for reproduction? *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 88(3-4), 131-137.
- Mueller, R. S.; Fieseler, K. V.; Fettman, M. J.; Zabel, S.; Rosychuk, R. a. W.; Ogilvie, G. K.; Greenwalt, T. L. (2004). Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *Journal of Small Animal Practice*, 45(6), 293-297.
- Mueller, R. S.; Fettman, M. J.; Richardson, K.; Hansen, R. A.; Miller, A.; Magowitz, J.; Ogilvie, G. K. (2005). Plasma and skin concentrations of polyunsaturated fatty acids before and after supplementation with n-3 fatty acids in dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research*, 66(5), 868-873.
- Müller, M. R. (2015). Evaluierung des cyclosporinsparenden Effektes von mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei der caninen atopischen Dermatitis. Dissertation. Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Nasr, A. N. (1964). Lipids in the Skin of Mice Deficient in Essential Fatty Acids. *Nature*, 204(4965), 1305-1306.
- Nelson, J. H.; Jensen, R. G.; Pitas, R. E. (1977). Pregastric esterase and other oral lipases-a review. *Journal of Dairy Science*, 60(3), 327-362.
- Niklová, I.; Schmidt, Š.; Habalová, K.; Sekretár, S. (2001). Effect of evening primrose extracts on oxidative stability of sunflower and rapeseed oils. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 103(5), 299-306.
- Nissen, H. P.; Wehrmann, W.; Kroll, U.; Kreysel, H. W. (1988). Veränderungen im Plasma-Lipid-Muster bei Patienten mit Neurodermitis - Beeinflussung durch Applikation ungesättigter Fettsäuren. *Fett Wissenschaft Technologie*, 90(7), 268-271.
- Noli, C.; Cena, T. (2015). Comparison of FEDESI and SCORFAD scoring systems for the evaluation of skin lesions in allergic cats. *Veterinary Dermatology*, 26(6), 481-e113.
- Novak, T. E.; Babcock, T. A.; Jho, D. H.; Helton, W. S.; Espat, N. J. (2003). NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha

- transcription. *American Journal of Physiology, Lung Cellular and Molecular Physiology*, 284(1), L84-89.
- NRC (2006). *Fats and fatty acids. Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. National Research Council Committee on Animal Nutrition (NRC). Washington, DC: The National Academies Press.
- Numa, S.; Bortz, W. M.; Lynen, F. (1965). Regulation of fatty acid synthesis at the acetyl-CoA carboxylation step. *Advances in Enzyme Regulation*, 3, 407-423.
- Nuttall, T. J.; Knight, P. A.; Mcaleese, S. M.; Lamb, J. R.; Hill, P. B. (2002). Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*, 32(5), 789-795.
- Nuttall, T. J.; Steen, R. V.; Cawood, M. I.; Houghton, C. A. (2004). FC-49 Feline Dermatitis Extent and Severity Index: a pilot study. *Veterinary Dermatology*, 15(1s), 36.
- O'dair, H. A.; Markwell, P. J.; Maskell, I. E. (1996). An open prospective investigation into aetiology in a group of cats with suspected allergic skin disease. *Veterinary Dermatology*, 7(4), 193-202.
- Olivry, T.; Deboer, D. J.; Griffin, C. E.; Halliwell, R. E. W.; Hill, P. B.; Hillier, A.; Marsella, R.; Sousa, C. A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), 143-146.
- Ouschan, C. (2015). Juckreiz bei der Katze - Ursachen, Diagnostik und Therapie bei Katzen mit Pruritus. *Veterinär Spiegel*, 25(4), 159-166.
- Paltrinieri, S. (2008). Feline acute phase reaction. *Veterinary Journal*, 177, 26-35.
- Pawlosky, R.; Barnes, A.; Salem, N., Jr. (1994). Essential fatty acid metabolism in the feline: relationship between liver and brain production of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Journal of Lipid Research*, 35(11), 2032-2040.
- Pawlosky, R. J.; Salem, N. (1996). Is dietary arachidonic acid necessary for feline reproduction? *The Journal of Nutrition*, 126(4 Suppl), 1081S.

- Pawlosky, R. J.; Denkins, Y.; Ward, G.; Salem, N. (1997). Retinal and brain accretion of long-chain polyunsaturated fatty acids in developing felines: the effects of corn oil-based maternal diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(2), 465-472.
- Peachey, S. E.; Dawson, J. M.; Harper, E. J. (1999). The effect of ageing on nutrient digestibility by cats fed beef tallow-, sunflower oil- or olive oil-enriched diets. *Growth Development and Aging*, 63(1-2), 61-70.
- Pereira, S. L.; Leonard, A. E.; Mukerji, P. (2003). Recent advances in the study of fatty acid desaturases from animals and lower eukaryotes. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 68(2), 97-106.
- Peschel, W.; Dieckmann, W.; Sonnenschein, M.; Plescher, A. (2007). High antioxidant potential of pressing residues from evening primrose in comparison to other oilseed cakes and plant antioxidants. *Industrial Crops and Products*, 25(1), 44-54.
- Peterson, J.; Bihain, B.; Bengtsson-Olivecrona, G.; Deckelbaum, R.; Carpentier, Y.; Olivecrona, T. (1990). Fatty acid control of lipoprotein lipase: A link between energy metabolism and lipid transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 87(3), 909-913.
- Prottey, C. (1977). Investigation of functions of essential fatty acids in the skin. *British Journal of Dermatology*, 97(1), 29-38.
- Puri, B. K. (2007). The safety of evening primrose oil in epilepsy. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 77(2), 101-103.
- Ratnayake, W. M. N.; Galli, C. (2009). Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 55(1-3), 8-43.
- Ravens, P. A.; Xu, B. J.; Vogelnest, L. J. (2014). Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Veterinary Dermatology*, 25(2), 95-e28.
- Reddy, L. M.; Miller, W. H.; Willemse, T. (2002). *Allergische Hauterkrankungen bei Hund und Katze*. Hannover: Schlütersche Verlag. ISBN 3-87706-589-9.

- Rees, C. A. (2001). Canine and feline atopic dermatitis: A review of the diagnostic options. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 16(4), 230-232.
- Reiner, H.; Marquard, R. (1988). Untersuchungen über Anbaueignung und Qualitätseigenschaften von *Oenothera biennis* L. *Fat Science Technology*, 90(4), 136-140.
- Reinero, C. R. (2009). Feline immunoglobulin E: Historical perspective, diagnostics and clinical relevance. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 132(1), 13-20.
- Reiter, L. V.; Torres, S.; Wertz, P. (2009). Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Veterinary Dermatology*, 20(4), 260-266.
- Richardson, D. C.; Schoenherr, W. D.; Zicker, S. C. (1997). Nutritional Management of Osteoarthritis. in: Hill's Pet Nutrition, I. (ed.) *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 27 (No 4). 883-911. Topeka, Kansas.
- Rivers, J. P. W.; Sinclair, A. J.; Crawford, M. A. (1975). Inability of the cat to desaturate essential fatty acids. *Nature*, 258(5531), 171-173.
- Rivers, J. P. W.; Hassam, A. G.; Crawford, M. A.; Brambell, M. R. (1976). The inability of the lion, *Panthera leo* L. To desaturate linoleic acid. *FEBS Letters*, 67(3), 269-270.
- Roosje, P. J.; Koeman, J. P.; Thepen, T.; Willemse, T. (2004). Mast Cells and Eosinophils in Feline Allergic Dermatitis: A Qualitative and Quantitative Analysis. *Journal of Comparative Pathology*, 131(1), 61-69.
- Roosje, P. J. (2013). Cutaneous Allergy in Cats: Pathogenesis - Immunopathogenesis. Chapter 31. in: Noli, C., Foster, A. & Rosenkrantz, W. (eds.) *Veterinary Allergy*. 203-210. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Rossetti, R. G.; Seiler, C. M.; Deluca, P.; Laposata, M.; Zurier, R. B. (1997). Oral administration of unsaturated fatty acids: effects on human peripheral blood T-lymphocyte proliferation. *Journal of Leukocyte Biology*, 62(4), 438-443.
- Roth, H. P.; Kirchgessner, M. (1992). Effect of various unsaturated fatty acids on the stability of the erythrocyte membrane in the rat. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 36(2), 113-120.

- Roth, L.; Kormann, K. (2000). *Ölpflanzen - Pflanzenöle: Fette, Wachse, Fettsäuren, Botanik, Inhaltsstoffe, Analytik*. Landsberg: Ecomed.
- Rutz, G.; Steiner, J.; Bauer, J.; Williams, D. (2004). Effects of exchange of dietary medium chain triglycerides for long-chain triglycerides on serum biochemical variables and subjectively assessed well-being of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 65(9), 1293-1302.
- Saevik, B. K.; Thoresen, S. I.; Taugbøl, O. (2002). Fatty acid composition of serum lipids in atopic and healthy dogs. *Research in Veterinary Science*, 73(2), 153-158.
- Saevik, B. K.; Bergvall, K.; Holm, B. R.; Saijonmaa-Koulumies, L. E.; Hedhammar, Å.; Larsen, S.; Kristensen, F. (2004). A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 15(3), 137-145.
- Saker, K. E.; Eddy, A. L.; Thatcher, C. D.; Kalnitsky, J. (1998). Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. *The Journal of Nutrition*, 128(12s), 2645S-2647S.
- Salomon, F.-V. (2014). Anatomie der äußeren Haut bei Säugern. in: *BPT-Baden-Württemberg, Proceedings. 16. PET-VET, 2014 Stuttgart*. 38-58.
- Sassen, L. M.; Lamers, J. M.; Verdouw, P. D. (1994). Fish oil and the prevention and regression of atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 8(2), 179-191.
- Schalin-Karrila, M.; Mattila, L.; Jansen, C. T.; Uotila, P. (1987). Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. *British Journal of Dermatology*, 117(1), 11-19.
- Schoeniger, A.; Adolph, S.; Fuhrmann, H.; Schumann, J. (2011). The Impact of Membrane Lipid Composition on Macrophage Activation in the Immune Defense against *Rhodococcus equi* and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(11), 7510-7528.

- Schumann, J.; Basiouni, S.; Guck, T.; Fuhrmann, H. (2014). Treating canine atopic dermatitis with unsaturated fatty acids: the role of mast cells and potential mechanisms of action. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 98(6), 1013-1020.
- Schwierk, V. M. (2011). Entwicklung und Validierung eines Enzyme-linked-Immunsorbent-Assays zum Messen von feline Tumornekrosefaktor alpha in Serum = Development and analytical validation of an enzyme linked immunosorbent assay for the measurement of feline tumor necrosis factor alpha in serum. Dissertation. Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin.
- Scott, D. W.; Paradis, M. (1990). A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec (1987-1988). *The Canadian Veterinary Journal*, 31(12), 830-835.
- Scott, D. W.; Miller, W. H.; Decker, G. A.; Wellington, J. R. (1992). Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (EfaVet and DVM Derm Caps), evening primrose oil, and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs: a double-blinded study. *Cornell Veterinarian*, 82(3), 319-329.
- Scott, D. W.; Miller, W. H. (1995). The combination of antihistamine (chlorpheniramine) and an omega-3/omega-6 fatty acid-containing product for the management of pruritic cats: results of an open clinical trial. *New Zealand Veterinary Journal*, 43(1), 29-31.
- Scott, D. W.; Miller, W. H., Jr.; Reinhart, G. A.; Mohammed, H. O.; Bagladi, M. S. (1997). Effect of an omega-3/omega-6 fatty acid-containing commercial lamb and rice diet on pruritus in atopic dogs: results of a single-blinded study. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 61(2), 145-153.
- Scott, D. W.; Miller Jr, W. H.; Griffin, C. E. (2001). Nutritional Skin Diseases - Chapter 17. in: Muller, G. H. (ed.) *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 6th ed. 1112-1124. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Scott, D. W. (2013). Skin immune system and allergic skin diseases - Chapter 8. in: Scott, D. W. (ed.) *Small Animal Dermatology*. Philadelphia: Saunders Co.
- Siak, M.; Burrows, M. (2013). Flea control in cats: new concepts and the current armoury. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1), 31-40.

- Simon, D.; Eng, P.; Borelli, S.; Kägi, R.; Zimmermann, C.; Zahner, C.; Drewe, J.; Hess, L.; Ferrari, G.; Lautenschlager, S.; Wüthrich, B.; Schmid-Grendelmeier, P. (2014). Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis. *Advances in Therapy*, 31(2), 180-188.
- Simopoulos, A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(8), 365-379.
- Sinclair, A.; Mclean, J.; Monger, E. (1979). Metabolism of linoleic acid in the cat. *Lipids*, 14(11), 932-936.
- Singer, P.; Hoffmann, P.; Beitz, J.; Förster, W.; Wirth, M.; Gödicke, W. (1986). Serum triglycerides and HDL cholesterol from SHR after evening primrose oil and other polyunsaturated fats. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine*, 22(2), 173-177.
- Singer, P.; Moritz, V.; Wirth, M.; Berger, I.; Forster, D. (1990). Blood pressure and serum lipids from SHR after diets supplemented with evening primrose, sunflowerseed or fish oil. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 40(1), 17-20.
- Smith, W. L. (1989). The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochemical Journal*, 259(2), 315-324.
- Spector, A. A.; Yorek, M. A. (1985). Membrane lipid composition and cellular function. *Journal of Lipid Research*, 26(9), 1015-1035.
- Steffan, J.; Olivry, T.; Forster, S. L.; Seewald, W. (2012). Responsiveness and validity of the SCORFAD, an extent and severity scale for feline hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23(5), 410-e477.
- Stehle, M. (2008). Wirkung essentieller Fettsäuren auf die Proliferation von peripheren mononukleären Zellen und Expression von Zytokinen bei Hunden mit atopischer Dermatitis. Dissertation. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Stich, A.; Declue, A. E. (2011). Pathogen associated molecular pattern-induced TNF, IL-1 beta, IL-6 and CXCL-8 production from feline whole blood culture. *Research in Veterinary Science*, 90(1), 59-63.

- Stubbs, C. D.; Smith, A. D. (1984). The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes*, 779(1), 89-137.
- Sture, G. H.; Lloyd, D. H. (1995). Canine atopic disease: therapeutic use of an evening primrose oil and fish oil combination. *Veterinary Record*, 137(7), 169-170.
- Sucher, K. P. (1986). Medium chain triglycerides: a review of their enteral use in clinical nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 1(3), 146-150.
- Sukura, A.; Higgins, J.; Pedersen, N. C. (1998). Compartmentalization of Th1/Th2 cytokine responses to experimental *Yersinia pseudotuberculosis* infection in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65(2-4), 139-150.
- Swidersky, P. (2003). Hochdruckextraktion mit Kohlendioxid als Lösemittel. Lübeck: Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften Fachhochschule Lübeck.
- Syed Rahmatullah, M. S. K.; Shukla, V. K. S.; Mukherjee, K. D. (1994). Enrichment of γ -linolenic acid from evening primrose oil and borage oil via lipase-catalyzed hydrolysis. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 71(6), 569-573.
- Taglinger, K.; Day, M. J.; Foster, A. P. (2007). Characterization of Inflammatory Cell Infiltration in Feline Allergic Skin Disease. *Journal of Comparative Pathology*, 137(4), 211-223.
- Taglinger, K.; Van Nguyen, N.; Helps, C. R.; Day, M. J.; Foster, A. P. (2008). Quantitative real-time RT-PCR measurement of cytokine mRNA expression in the skin of normal cats and cats with allergic skin disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 122(3), 216-230.
- Tamamoto, T.; Ohno, K.; Goto-Koshino, Y.; Fujino, Y.; Tsujimoto, H. (2012). Serum amyloid A uptake by feline peripheral macrophages.(Report). *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 150(1 2), 47.
- Taugbol, O.; Baddaky-Taugbol, B.; Saarem, K. (1998). The fatty acid profile of subcutaneous fat and blood plasma in pruritic dogs and dogs without skin problems. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 62(4), 275-278.

- Tauk-Tornisielo, S. M.; Arasato, L. S.; De Almeida, A. F.; Govone, J. S.; Malagutti, E. N. (2009). Lipid formation and γ -linolenic acid production by *Mucor circinelloides* and *Rhizopus* sp., grown on vegetable oil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 40(2), 342-345.
- Tesoriere, L.; Bongiorno, A.; Livrea, M. A.; Bono, A. (1988). Modulation by docosahexaenoic acid of the epinephrine-stimulated adenylate cyclase activity of the bovine retina. *Journal of Neurochemistry*, 51(3), 704-709.
- Tilley, L. P. (2007). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. 4. ed. Ames, Iowa: Blackwell.
- Tinoco, J. (1982). Dietary requirements and functions of α -linolenic acid in animals. *Progress in Lipid Research*, 21(1), 1-45.
- Tretter, S. (2010). Auswirkung von lokal applizierten Fettsäuren auf den epidermalen Wasserverlust, Pruritus und klinischen Hautzustand atopischer und gesunder Hunde. Dissertation. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Tretter, S.; Mueller, R. S. (2011). The influence of topical unsaturated fatty acids and essential oils on normal and atopic dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(4), 236-240.
- Trevizan, L.; De Mello Kessler, A.; Brenna, J. T.; Lawrence, P.; Waldron, M. K.; Bauer, J. E. (2012). Maintenance of arachidonic acid and evidence of $\Delta 5$ desaturation in cats fed gamma-linolenic and linoleic acid enriched diets. *Lipids*, 47(4), 413-423.
- Uauy, R.; Mena, P. (2001). Lipids and neurodevelopment. *Nutrition Reviews*, 59(8), S34-S46.
- Vaddadi, K. S. (1981). The use of gamma-linolenic acid and linoleic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia. *Prostaglandines and Medicine*, 6(4), 375-379.
- Vasiljevic, D.; Veselinovic, M.; Jovanovic, M.; Jeremic, N.; Arsic, A.; Vucic, V.; Lucic-Tomic, A.; Zivanovic, S.; Djuric, D.; Jakovljevic, V. (2016). Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 35(8), 1909-1915.

- Vaughn, D. M.; Reinhart, G. A.; Swaim, S. F.; Lauten, S. D.; Garner, C. A.; Boudreaux, M. K.; Spano, J. S.; Hoffman, C. E.; Conner, B. (1994). Evaluation of Effects of Dietary n-6 to n-3 Fatty Acid Ratios on Leukotriene B Synthesis in Dog Skin and Neutrophils. *Veterinary Dermatology*, 5(4), 163-173.
- Wahlefeld, A. W. (1974). *Methoden der enzymatischen Analyse*. Bergmeyer, H. U. (ed.). p 1878-1882. Weinheim: Verlag Chemie.
- Wakil, S. J. (1958). A malonic acid derivative as an intermediate in fatty acid synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 80(23), 6465-6465.
- Wakil, S. J.; Pugh, E. L.; Sauer, F. (1964). The Mechanism of fatty acid synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 52, 106.
- Waldron, M. (1999). Dietary fat effect on canine neutrophil membrane fatty acid composition and cell functions. dissertation. Texas A & M University.
- Waldron, M. K.; Spencer, A. L.; Bauer, J. E. (1998). Role of long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids in the development of the nervous system of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(5), 619-622.
- Wander, R. C.; Hall, J. A.; Gradin, J. L.; Du, S.-H.; Jewell, D. E. (1997). The ratio of dietary (n-6) to (n-3) fatty acids influences immune system function, eicosanoid metabolism, lipid peroxidation and vitamin E status in aged dogs. *The Journal of Nutrition*, 127(6), 1198-1205.
- Wang, T. (2008). Chemical structure and biological function-Chapter 1. in: Gunstone, F. D. (ed.) *Phospholipid technology and applications*. 1-19. Oxford: Woodhead Publishing.
- Wedig, K. E.; Whitsett, J. A. (2008). Down the primrose path: petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition. *Journal of Pediatrics*, 152(1), 140-140.e141.
- Wertz, P.; Downing, D. (1982). Glycolipids in mammalian epidermis: structure and function in the water barrier. *Science*, 217(4566), 1261-1262.
- White, P. D. (1993). Essential fatty acids: use in management of canine atopy. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 15(3), 451-457.

- Widmer, T.; Rüede, J. (1985). Über den oxidativen Verderb bei Pflanzenölen. *Fette, Seifen, Anstrichmittel*, 87(5), 185-190.
- Wildermuth, B. E. (2015). Felines Atopie Syndrom Proceedings: Dermatologie der Katze. in: *Proceedings: Dermatologie der Katze. 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Veterinärdermatologie*, 2015 Mannheim. DGVD, 26-29.
- Williams, H. C. (2003). Evening primrose oil for atopic dermatitis: Time to say goodnight. *British Medical Journal*, 327(7428), 1358-1359.
- Wolf, R. B.; Kleiman, R.; England, R. E. (1983). New sources of γ -linolenic acid. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 60(11), 1858-1860.
- Wright, S.; Burton, J. L. (1982). Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema. *The Lancet*, 320(8308), 1120-1122.
- Wright, S. (1991). Essential fatty acids and the skin. *British Journal of Dermatology*, 125(6), 503-515.
- Xi, S.; Pham, H.; Ziboh, W. A. (2000). 15-hydroxyeicosatrienoic acid (15-HETrE) suppresses epidermal hyperproliferation via the modulation of nuclear transcription factor (AP-1) and apoptosis. *Archives of Dermatological Research*, 292(8), 397-403.
- Yang, M. P.; Lee, K.; Yun, S. M.; Kim, J.; Ko, I.; Jeung, E. (2002). Feline interleukin-8 expression in peripheral blood mononuclear cells induced by egg white derivatives. *Veterinary Immunology And Immunopathology*, 86(1-2), 43-53.
- Zentek, J. R. (2016). *Ernährung des Hundes : Grundlagen - Fütterung - Diätetik / begründet von Helmut Meyer*. 8. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag.
- Ziboh, V. A.; Chapkin, R. S. (1988). Metabolism and function of skin lipids. *Progress in Lipid Research*, 27(2), 81-105.
- Ziboh, V. A.; Miller, C. C. (1990). Essential fatty acids and polyunsaturated fatty acids: significance in cutaneous biology. *Annual Review of Nutrition*, 10(1), 433-450.

Ziboh, V. A.; Miller, C. C.; Cho, Y. H. (2000). Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(1), 361S-366S.

Zimmermann, A. (2005). Vergleichende Untersuchungen der Fettsäurezusammensetzung in Erythrozytenmembranen und im Plasma von atopischen und gesunden Hunden. Dissertation. Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig.

Zöllner, N.; Tatò, F. (1992). Fatty acid composition of the diet: impact on serum lipids and atherosclerosis. *The Clinical Investigator*, 70(11), 968-1009.

Zorn, N. (2004). Zur Analytik von Lipiden im Hunde- und Katzenserum nach Fütterung ungesättigter Fettsäuren. Dissertation. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

9 Anhang

9.1 Daten ausgewählter Tierpatienten der NK-Gruppe

9.1.1 Missy – Studiennummer 1003



Abb. 23: EKH Missy, Foto 21.01.2016

Missy: Europäisch Kurzhaar, 12 Jahre, weiblich, Hautveränderungen: Exkorationen, Pruritus

13.11.2015 Status Fütterungsbeginn - seit 6 Jahren chronische Hautprobleme und Pruritus, vor allem Exkorationen an Kopf- und Halsbereich, aktuell stark symptomatisch, ansonsten eher saisonal (Frühling), Herbst weniger Hautprobleme, Katze trägt dauerhaft Krallenschutz

13.01.2016 Fütterungsende - bis zwei Tage vor Studienende deutliche Besserung der Hautveränderungen, Pruritus gebessert, dann kurzfristiger Schub, vermeintlich durch Fehlfütterung oder anderweitig hohe Allergenexposition, erneute Exkoration im Kopfbereich, insgesamt jedoch Rückgang der klinischen Symptome und deutliche Besserung im Vergleich zu Fütterungsbeginn.

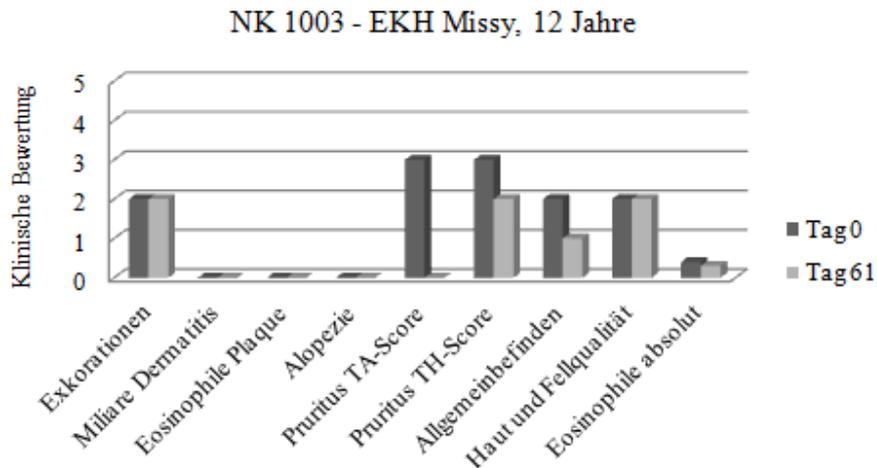


Abb. 24: Klinische Bewertung Missy

Legende: Graduelle Einstufung der Exkorationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3: weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/l, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag Fütterungsdauer in d

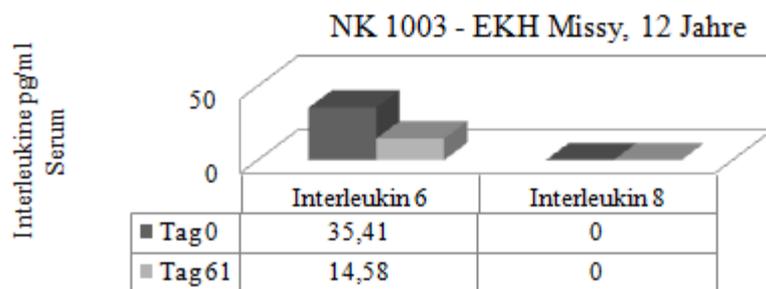


Abb. 25: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Missy

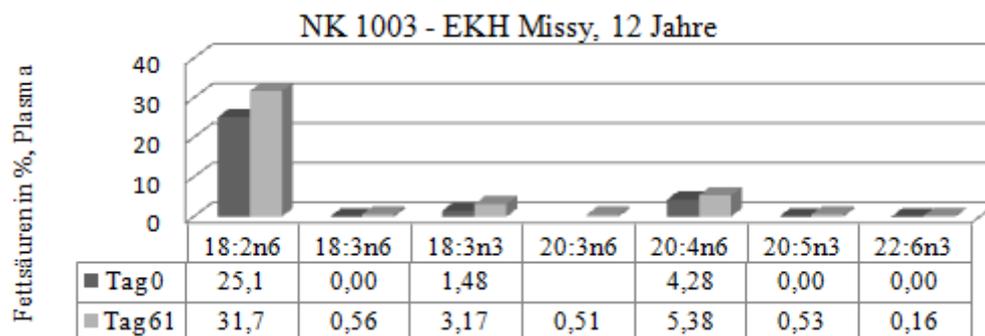


Abb. 26: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Missy

9.1.2 Gremlin - Studiennummer 1057



Abb. 27: Main Coon-Mix Gremlin, Fotos 12.01.2016

Gremlin: Main Coon-Mix, 2 Jahre, männlich, Hautveränderungen: Miliare Dermatitis, Alopezie, Pruritus

12.01.2016 Status Fütterungsbeginn – seit einem Jahr Pruritus, Miliare Dermatitis und Alopezie am Kopfbereich, Ohren, Nacken und Unterbauch, Fell dauerhaft struppig, stumpf, trocken, Schübe mit klinisch deutlicher Verschlechterung bisher alle 4 bis 6 Wochen, sehr starker Pruritus, keine offenen Hautstellen, aber Haarstruktur „Mottenfraß“-ähnlich und haarlose Hautstellen

14.03.2016 Fütterungsende – Pruritus sehr stark zurückgegangen, keine Hautveränderungen mehr erkennbar, deutlich bessere Fellstruktur, laut Besitzer Verbesserung der Lebensqualität, Kater spielt mehr, aktiver und entspannter als zuvor, im Alltag und bei Futteraufnahme

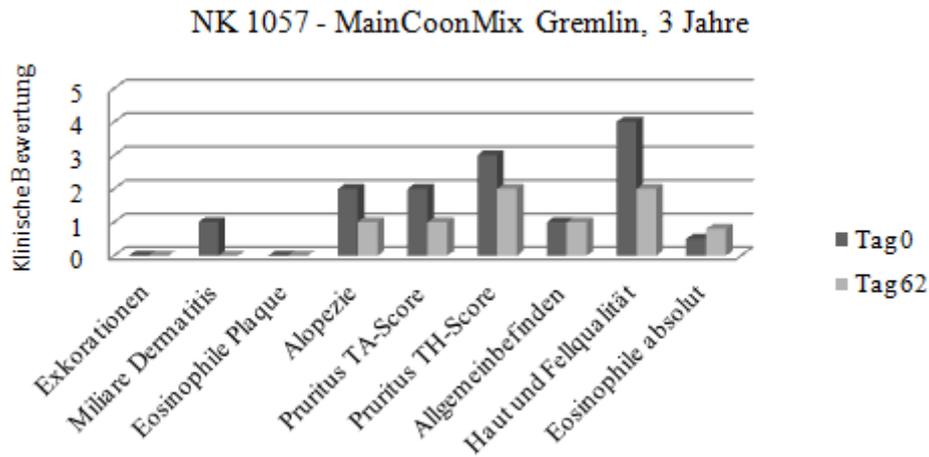


Abb. 28: Klinische Bewertung Gremlin

Legende: Graduelle Einstufung der Exkorationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3: weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/l, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag Fütterungsdauer in d

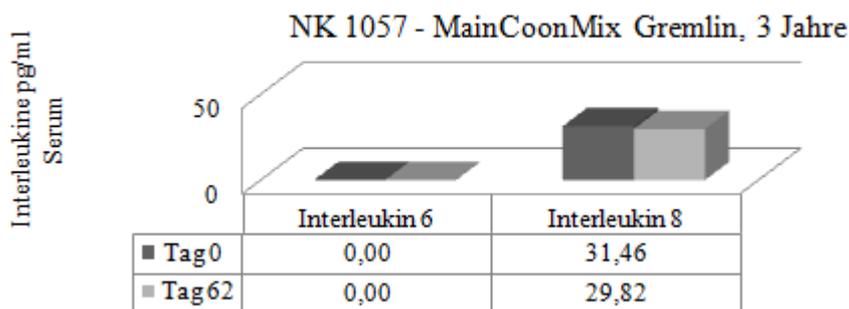


Abb. 29: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Gremlin

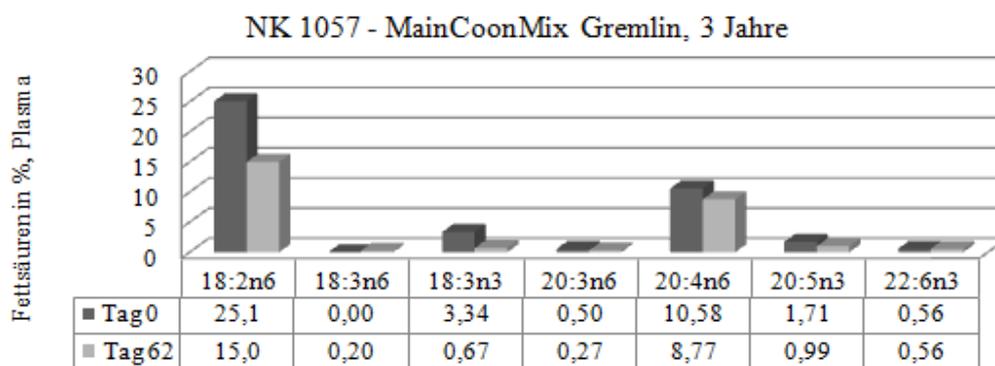


Abb. 30: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Gremlin, Main Coon-Mix

9.1.3 Pepe – Studiennummer 1025



Abb. 31: EKH Pepe, Fotos 13.02.2015 und 30.04.2015

Pepe: Europäisch Kurzhaar, 2 Jahre, männlich, Hautveränderungen: Exkorationen, Alopezie, Pruritus

13.02.2015 Status Fütterungsbeginn- seit mehr als einem Jahr schubweise großflächige, ulzerierende Exkorationen an Kopf- und Halsbereich, starker Pruritus und Alopezie in dieser Körperregion

04.05.2016 Fütterungsende - Hautveränderungen in Rezession, milde Exkorationen Bereich Unterkiefer, trocken, schorfig, fingernagelgroß, leichter Pruritus, Kater insgesamt ruhiger und entspannter, deutlich besseres Allgemeinbefinden

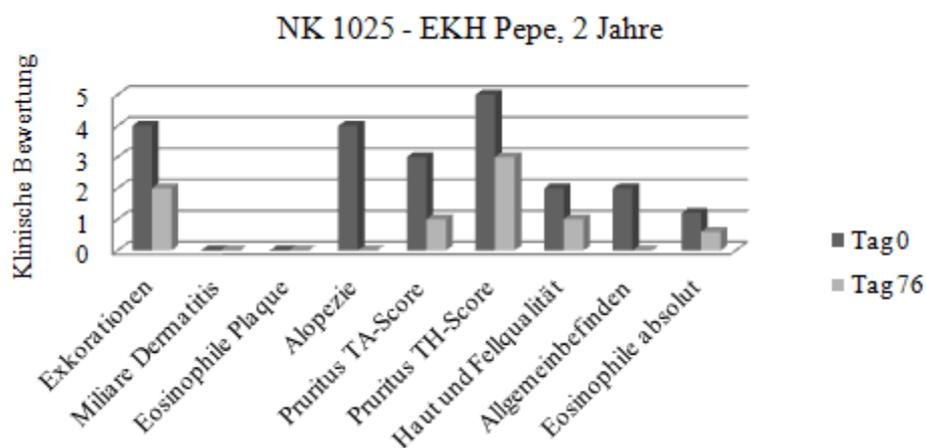


Abb. 32: Klinische Bewertung Pepe

Legende: Graduelle Einstufung der Exkorationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3:

weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/l, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag Fütterungsdauer in d

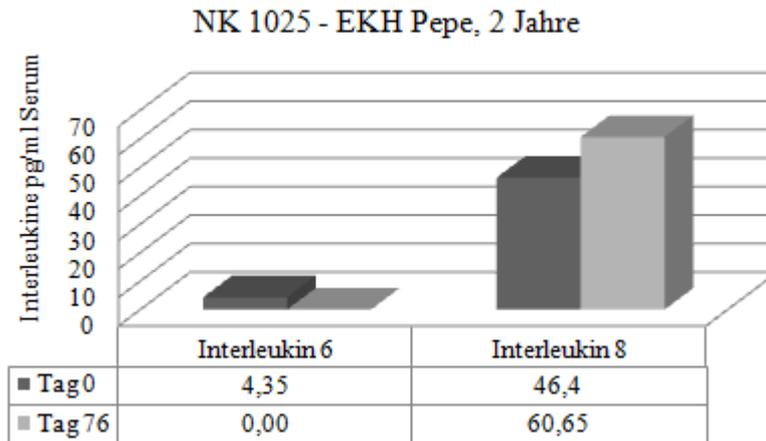


Abb. 33: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Pepe

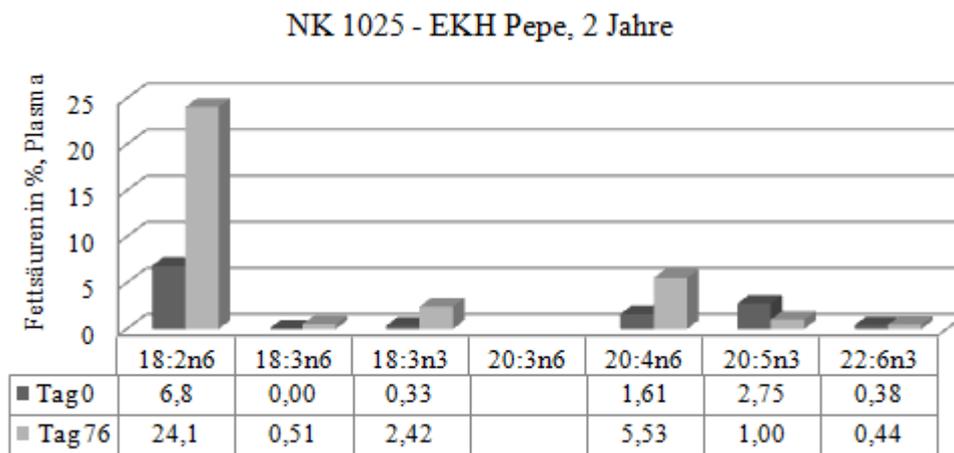


Abb. 34: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Pepe

9.1.4 Motte – Studiennummer 1047

Motte: Europäisch Kurzhaar, 8 Jahre, weiblich, Hautveränderungen: Exkorationen, Alopezie, Pruritus

16.07.2014 Status Fütterungsbeginn – seit mehreren Jahren chronische Hauterkrankung, generalisierter Pruritus, Alopezie an Unterbauch, allen Gliedmaßen und Nackenbereich, sehr milde Exkorationen (Erosionen) in einem Körperbereich

10.09.2014 Fütterungsende – Allgemeinzustand leicht gebessert, Pruritus leicht rückläufig und etwas dichteres Haarkleid, Exkorationen rückläufig, betroffene Hautstellen verkleinert, leicht abgeheilt und keine erneuten Hautveränderungen auffällig

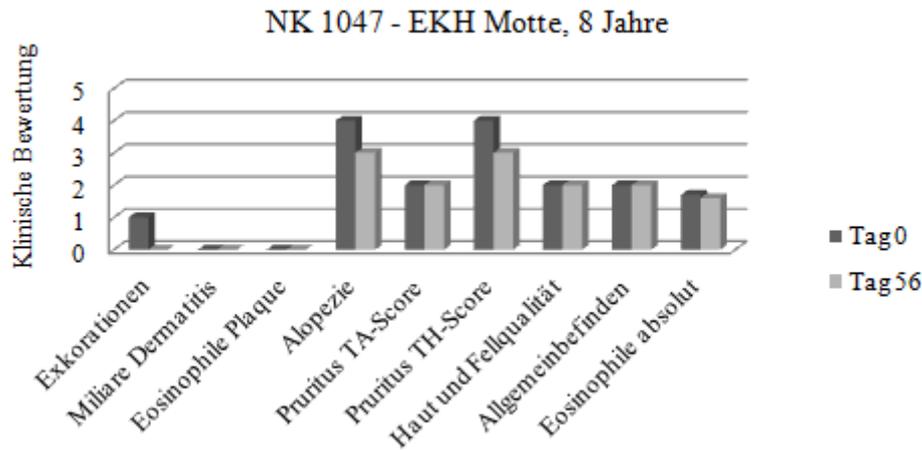


Abb. 35: Klinische Bewertung Motte

Legende: Graduelle Einstufung der Exkorationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3: weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/l, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag Fütterungsdauer in d

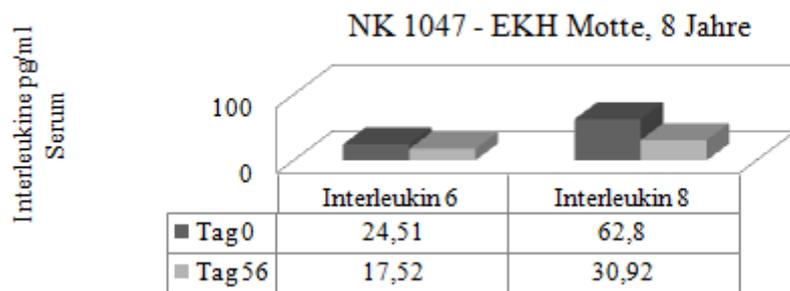


Abb. 36: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Motte

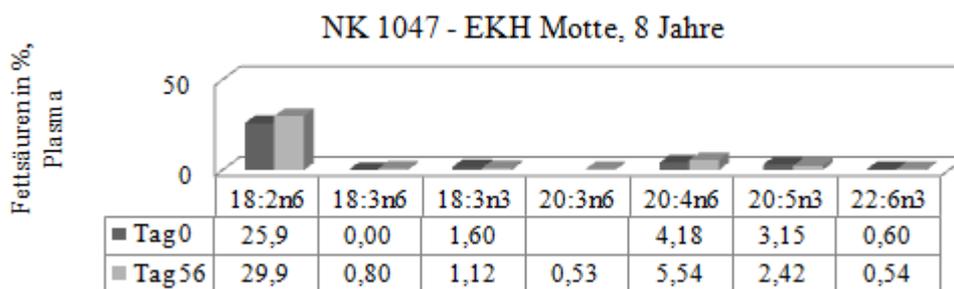


Abb. 37: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Motte

9.1.5 Emily M – Studiennummer 1045



Abb. 38: EKH Emily M, Fotos 23.03.2015

Emily M: Europäisch Kurzhaar, 4 Jahre, weiblich, Hautveränderungen: Exkorationen, Pruritus, Seborrhö

23.03.2015 Status Fütterungsbeginn - Exkoration am rechten Ohr, milder Pruritus, trockene Seborrhö, chronische Schuppenbelastung

18.05.2015 Fütterungsende - Schuppenbelastung unverändert, Exkoration am Ohr komplett rückläufig, während der Fütterungsphase kurzfristige Verschlechterung der Hautveränderung, zu Fütterungsende klinisch abgeheilt

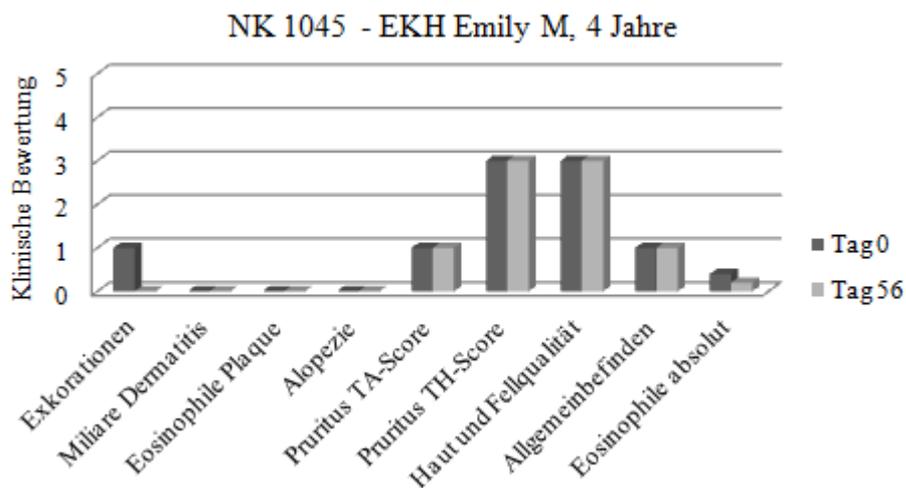


Abb. 39: Klinische Bewertung Emily M

Legende Graduelle Einstufung der Exkorationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3: weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/l, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag Fütterungsdauer in d

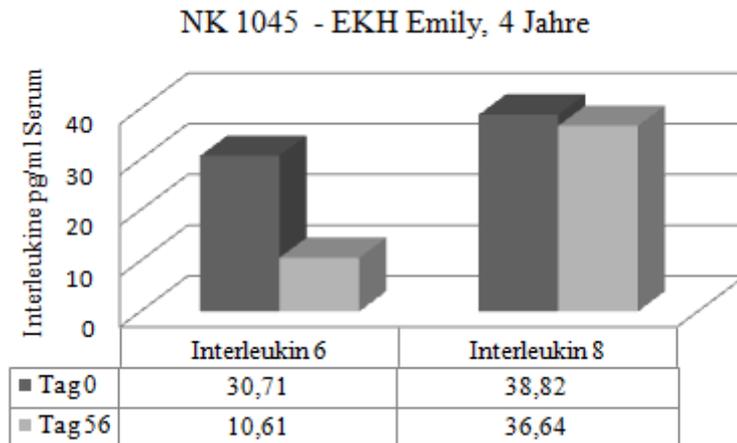


Abb. 40: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Emily M

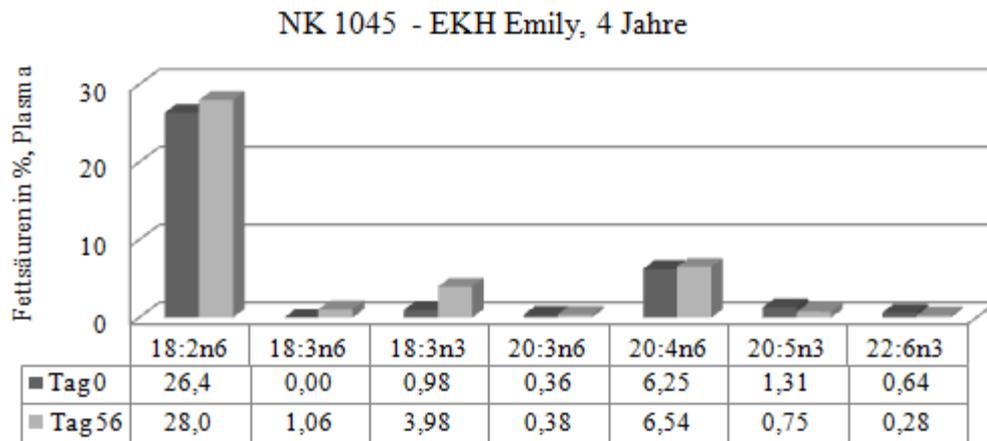


Abb. 41: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Emily M

9.1.6 Lio – Studiennummer 1009



Abb. 42: Lio, EKH, Fotos 03.05.2015

Lio: Europäisch Kurzhaar, 5 Jahre, männlich, Hautveränderungen: Exkorationen, Miliare Dermatitis, Alopezie, Pruritus

19.02.2016 Status Fütterungsbeginn - seit 5 Jahren chronische Hautveränderungen, im Frühjahr intensiver, aktuell Exkorationen und Papeln rechter Halsbereich, Kinn, Achselgegend und Unterbauch

29.04.2016 Fütterungsende - vollständiger Rückgang der klinischen Symptome, Zugewinn an Aktivität und Lebensfreude, laut Tierbesitzer stark verbessertes Allgemeinbefinden wie seit Jahren nicht mehr

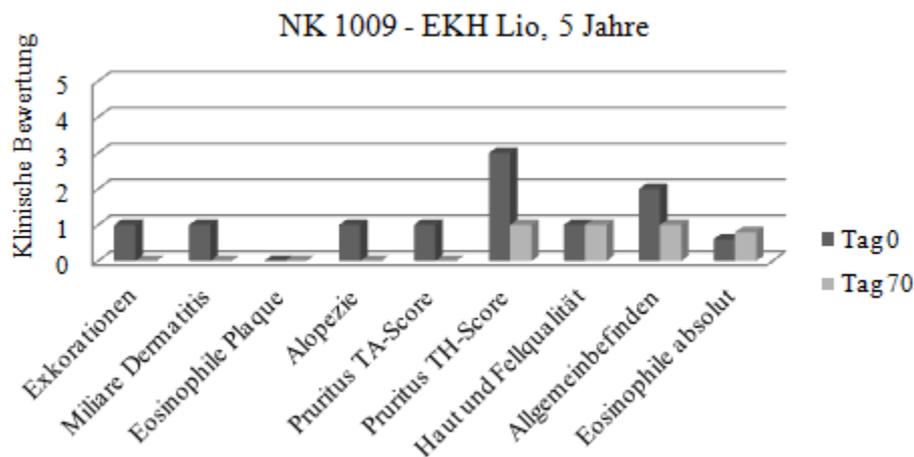


Abb. 43: Klinische Bewertung Lio

Legende: Graduelle Einstufung der Exkorationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3: weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/l, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag Fütterungsdauer in d

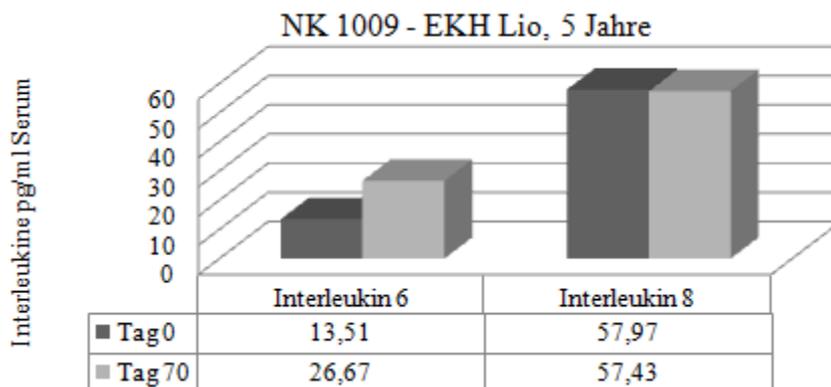


Abb. 44: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Lio

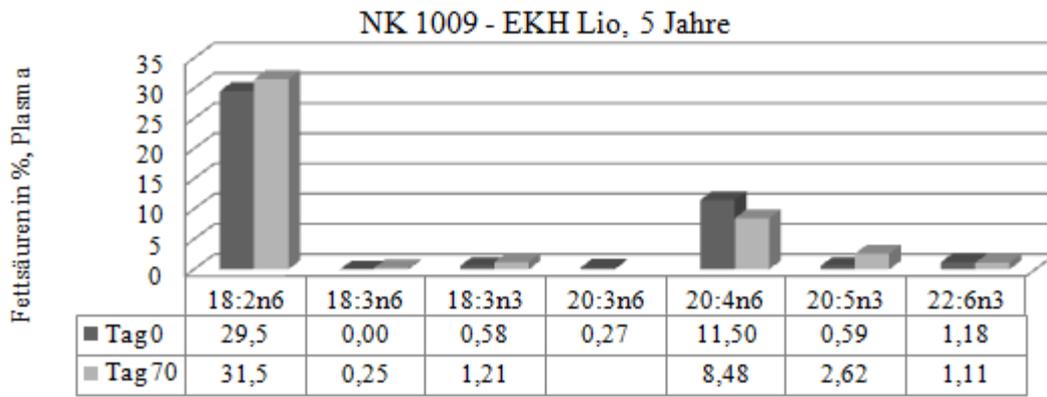


Abb. 45: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Lio

9.1.7 Chiyo – Studiennummer 1015



Abb. 46: Chiyo, BKH, Fotos 22.05.2015 und 28.07.2015

Chiyo: Britisch Kurzhaar, 7 Jahre, weiblich, Hautveränderungen: Exkorationen, Miliare Dermatitis, Eosinophile Plaque, Alopezie, Pruritus

28.07.2015 Status Fütterungsbeginn – chronische Hautveränderungen seit 6,5 Jahren, insbesondere im Kopfbereich, saisonal stärkere Klinik (Frühjahr/Sommer)

22.09.2015 Fütterungsende – deutliche Besserung der Hautveränderungen, miliare Dermatitis, eosinophile Plaques und Alopezie vollständig rückläufig, Besserung von Haut- und Fellqualität, keine ausreichende Blutentnahme zur Prüfung aller Laborparameter wegen starker Aufregung des Patienten

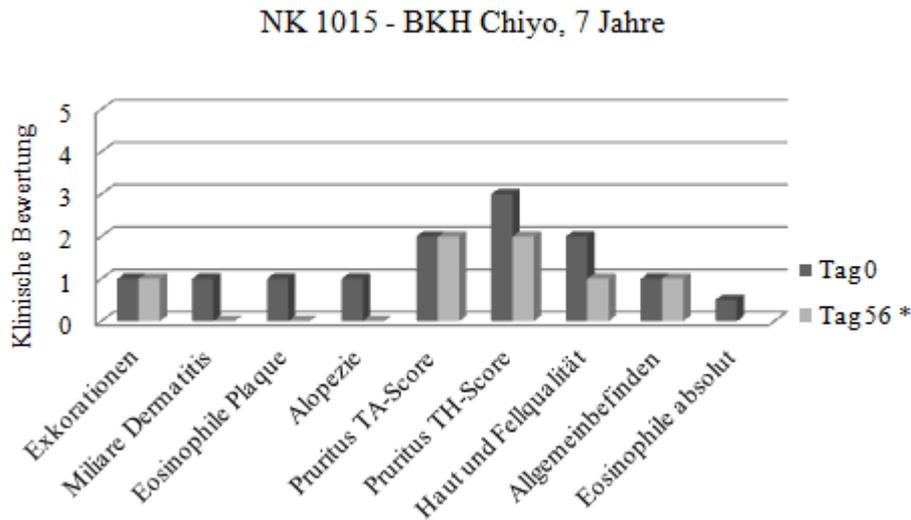


Abb. 47: Klinische Bewertung Chiyo

Legende: Graduelle Einstufung der Exkoriationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3: weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/l, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag: Fütterungsdauer in d, * kein Laborergebnis durch unzureichende Blutprobe

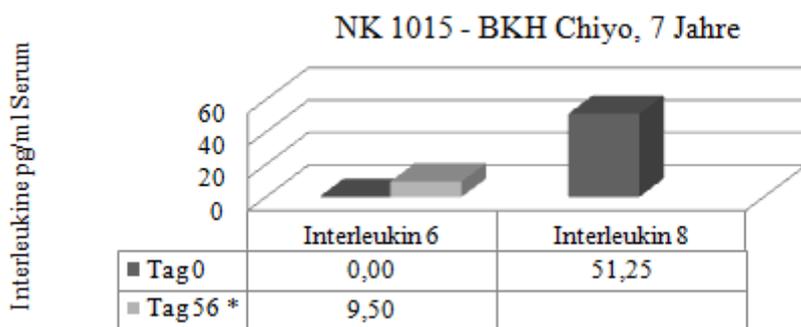


Abb. 48: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Chiyo

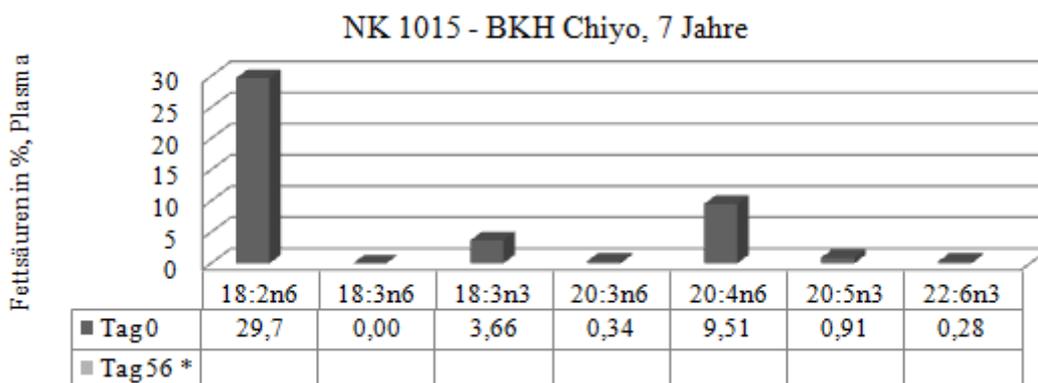


Abb. 49: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Chiyo

9.1.8 Lilly – Studiennummer 1001



Abb. 50: Lilly, EKH, Fotos 16.11.2015 und 13.03.2016

Lilly: Europäisch Kurzhaar, 4 Jahre, weiblich, Hautveränderungen: Exkorationen, Pruritus

21.12.2015 Status Fütterungsbeginn - chronische Hautveränderung an Hals- und Kopfbereich seit 2,5 Jahren, schubweise, sehr starker Pruritus, daher dauerhaft Kragen, Abnahme nur zur Futteraufnahme und Fellpflege – unter Aufsicht

19.02.2016 Fütterungsende – Pruritus stark rückläufig, Katze jetzt dauerhaft ohne Kragen, bestehende Exkorationen abgeheilt, eine neue Exkoration persistent, insgesamt aber deutlich besseres Allgemeinbefinden, stark verbesserte Haut- und Fellqualität

Ergänzung zu Studienprotokoll Lilly: betreuende Tierärztin beurteilte Pruritus wie im Behandlungszimmer präsentiert (= nicht vorhanden), Exkoration zu Fütterungsende wurde unabhängig von Intensität und Lokalität als Verschlechterung der Gesamtsituation gewertet, da sie während der Fütterungsphase neu hinzukam

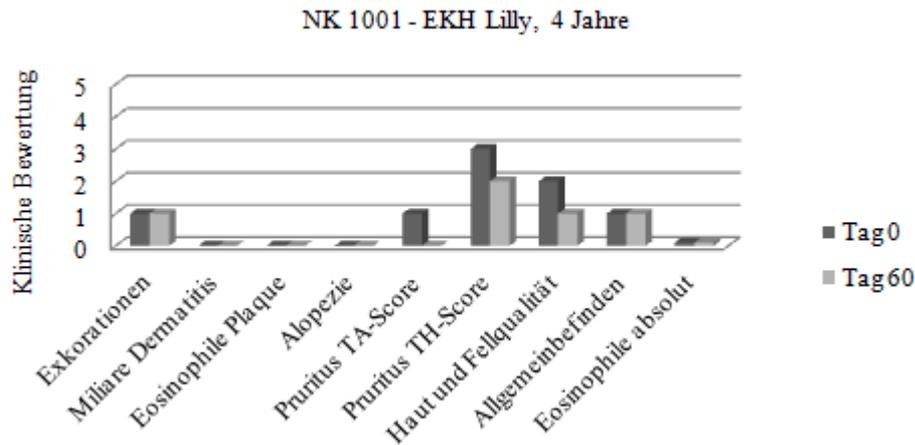


Abb. 51: Klinische Bewertung Lilly

Legende: Graduelle Einstufung der Exkorationen, miliaren Dermatitis, eosinophilen Plaques, Alopezie und Pruritus nach SCORFAD (Steffan et al., 2012) Grad 0: nicht vorhanden, Grad 1: sehr mild, Grad 2: mild, Grad 3: moderat, Grad 4: schwer, Allgemeinbefinden, Haut- und Fellqualität Wert 1: sehr gut, Wert 2: gut, Wert 3: weniger gut, Wert 4: schlecht, Eosinophile absolut: eosinophile Granulozyten in G/I, TA Tierarzt, TH Tierhalter, Tag: Fütterungsdauer in d

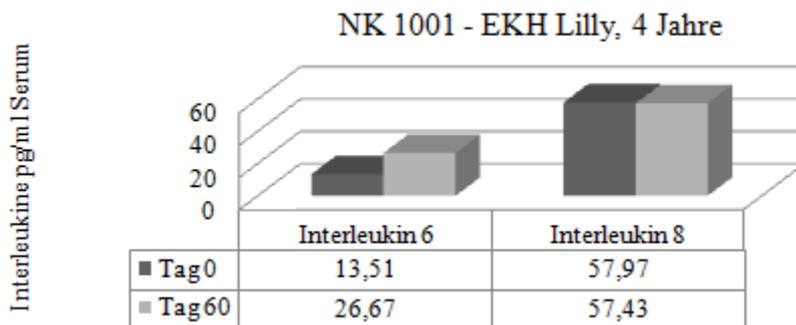


Abb. 52: Konzentration von Interleukin 6 und 8 (Mittelwerte) im Blutserum, Lilly

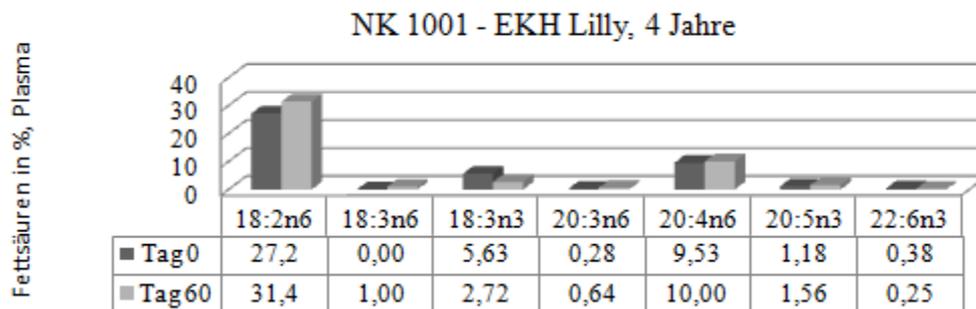


Abb. 53: Langkettige Fettsäuren (Mittelwerte) im Blutplasma, Lilly

9.2 Formblätter Fütterungsstudie Nachtkerzenöl

Nachtkerzenöl-Studie

Studien- Nummer	Katze	Tierbesitzer	Studienbeginn 1. Beurteilung/Blut	Studienende 2. Beurteilung/Blut	Fütterungs- dauer
Beispiel	Sammy	Max Mustermann	02.06.2014	28.08.2014	8 Wochen
1060					
1051					
1057					
1054					
1053					
1052					
1059					
1055					
1058					
1056					

Formblatt Patientenübersicht für die Tierarztpraxis mit randomisierten Studiennummern

FRAGEBOGEN FÜR DEN TIERARZT

Beginn Nachtkerzenöl-Studie (vor der Futterölszulage)

STUDIEN-NR. _____

Datum _____

TIERDATEN

Geschlecht: m w kastriert: ja nein

Alter:

Gewicht:

Name des Tieres:

Rasse:

Name/Vorname des Katzenhalters:

VORBEHANDLUNGEN/MEDIKAMENTE

Letzte Flohbehandlung, Präparat:

Zeitraum:

Bisherige Diät:

Zeitraum:

Letzte Entwurmung, Präparat:

Zeitraum:

Medikamente in den letzten 6 Wochen:

Zeitraum:

Bemerkungen:

BEWERTUNGSSCHLÜSSEL FÜR DEN TIERARZT

Nachtkerzenöl-Studie

STUDIEN-NR. _____	Name des Tieres:
Name/Vorname des Katzenhalters:	Datum:

1. EXKORIATIONEN

- 0 = keine
- 1 = sehr mild: kleine (≤ 1 cm) Erosion(en) in einer Körperregion
- 2 = mild: große (> 1 cm) Erosion(en) in einer Körperregion, oder kleine (≤ 1 cm) Erosion(en) in mehr als einer Körperregion
- 3 = moderat: große (> 1 cm) Erosion(en) in mehr als einer Körperregion, oder kleine (≤ 1 cm) oder große (> 1 cm) Ulci in einer Körperregion
- 4 = schwer: kleine (≤ 1 cm) oder große (> 1 cm) Ulci in mehr als einer Körperregion

2. MILIARE DERMATITIS

- 0 = keine
- 1 = sehr mild: wenige (≤ 10) verkrustete Papeln in einer Körperregion
- 2 = mild: viele (> 10) verkrustete Papeln in einer Körperregion
- 3 = moderat: wenige (≤ 10) verkrustete Papeln in mehr als einer Körperregion
- 4 = schwer: viele (> 10) verkrustete Papeln in mehr als einer Körperregion

3. EOSINOPHILE PLAQUES

- 0 = keine
- 1 = sehr mild: kleine (≤ 1 cm) erodierte Plaque (s) in einer Körperregion
- 2 = mild: große (> 1 cm) erodierte Plaque (s) in einer Körperregion
- 3 = moderat: kleine (≤ 1 cm) erodierte Plaque (s) in mehr als einer Körperregion
- 4 = schwer: große (> 1 cm) erodierte Plaque (s) in mehr als einer Körperregion

4. SELBST INDUZIERTER ALOPEZIE

- 0 = keine
- 1 = sehr mild: eine kleine (≤ 5 cm) selbst zugefügte, haarlose Stelle in einer Körperregion
- 2 = mild: eine große (> 5 cm) oder mehrere kleine (≤ 5 cm) selbst zugefügte, haarlose Stellen in einer Körperregion
- 3 = moderat: mehr als eine große (> 5 cm) selbst zugefügte, haarlose Stelle in einer Körperregion, oder kleine (≤ 5 cm) selbst zugefügte haarlose Stelle in mehr als einer Körperregion
- 4 = schwer: große (> 5 cm) selbst zugefügte, haarlose Stelle in mehr als einer Körperregion

5. JUCKREIZ (INVESTIGATOR PRURITUS SCALE – IPS)

- 0 = Die Katze war entspannt und zeigte ein normales Putzverhalten.
- 1 = Die Katze putzte sich häufiger als normal, war aber tolerierbar und die Katze blieb entspannt.
- 2 = Die Katze putzte sich häufiger als normal, aber es war insgesamt tolerierbar.
- 3 = Die Katze putzte sich sehr häufig, zeigte Unbehagen, war nervös und oftmals sehr erregt.
- 4 = Die Katze fühlte sich absolut unwohl, putzte sich die ganze Zeit.

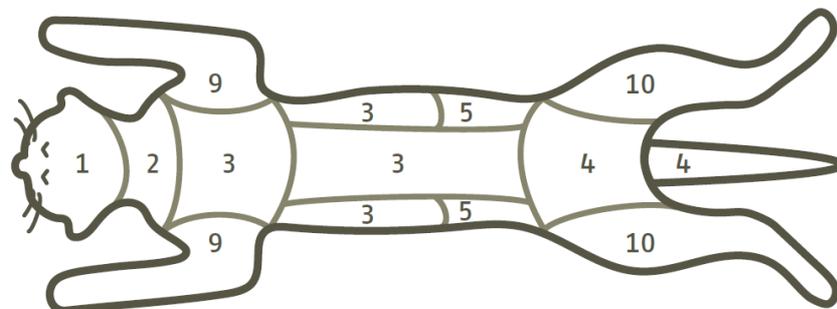
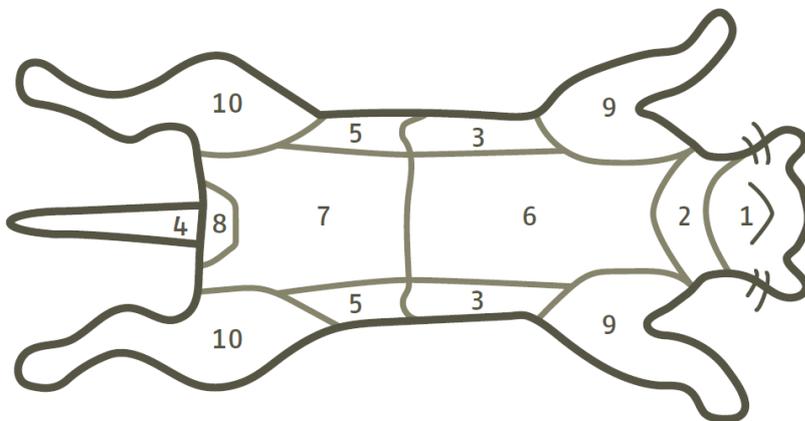
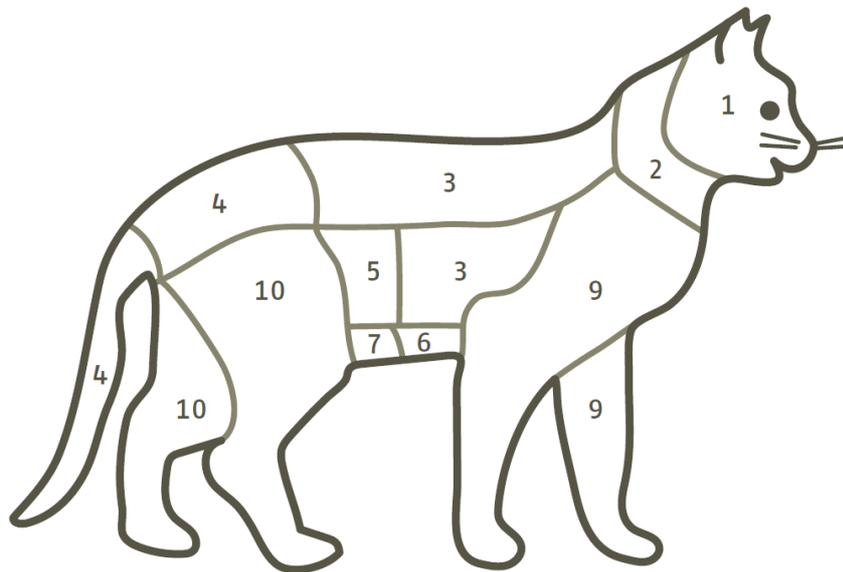
6. ALLGEMEINE BEURTEILUNG (GLOBAL ASSESSMENT SCALE) *nur bei der Zweituntersuchung ausfüllen*

- 0 = sehr gut (klinischen Anzeichen der ersten Untersuchung sind vollständig zurückgegangen)
- 1 = gut (deutliche Besserung der klinischen Anzeichen (Symptomatik) verglichen mit der Erstuntersuchung)
- 2 = akzeptabel (klinische Verbesserung im Vergleich zur Erstuntersuchung, aber der Patient hat nur leicht auf die Behandlung angesprochen)
- 3 = gering (der klinische Zustand der Katze hat sich im Vergleich zur Erstuntersuchung nicht geändert)
- 4 = schlecht (der klinische Zustand der Katze hat sich im Vergleich zur Erstuntersuchung verschlechtert)

BEWERTUNGSSCHLÜSSEL FÜR DEN TIERARZT

Nachtkerzenöl-Studie

Einteilung der Körperregionen bei der Katze zur Beurteilung der Hautveränderungen. In Anlehnung an die SCORFAD Skala für Katzen mit allergischer Dermatitis, nach Stefan et.al. 2012



Untersuchungsanforderung Studie Nachtkerzenöl

Kundennummer

Rechnungsempfänger

LABOKLIN

LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO KG

Steubenstr. 4, 97688 Bad Kissingen

Telefon +49 971 / 7 20 20, Fax + 49 971 / 6 85 46

Laborzeiten: Mo. -Fr.: 8.00 - 19.00 Uhr, Sa.: 9.00- 13.00 Uhr

Auftraggeber (Stempel oder Blockschrift)

Probe:
 Blut
 Serum

Anschrift des Patienten-Besitzers
 (bitte in Maschinen- oder Blockschrift ausfüllen)

Name: _____

Vorname: _____

Straße: _____

PLZ,Ort: _____

Datum und Unterschrift

Fax e-mail

Angaben zum Patienten: Katze Tiername: _____ Rasse: _____

Geschlecht: m w wk mk Alter: _____ EDV-Nr.: _____

Qualität der Probe. hämolytisch lipämisch ikterisch

Patient war nüchtern: Ja Nein

Probenentnahme am _____ vorausgegangene Labor-Befunde Nr.: _____

Studiennummer: _____

Probe vor Futteröl-Therapie

0 Wochen

Probe nach Futteröl-Therapie

8 Wochen

35	Blutbild	EB /1ml
34	Zink	Serum
25	Triglyceride	Serum
17	Cholesterin	Seruml
	Interleukin 6	Serum
	Interleukin 8	Serum

EINVERSTÄNDISERKLÄRUNG TIERBESITZER

Nachtkerzenöl-Studie

Ich bin damit einverstanden, dass mein Tier an der klinischen Fütterungsstudie zum Wirkungsnachweis von Nachtkerzenöl teilnimmt. Ziel der Studie ist es, den positiven Einfluss der Gamma-Linolensäure (ungesättigte Fettsäure) aus Nachtkerzenöl auf das Entzündungsgeschehen bei Katzen mit Hauterkrankungen nachzuweisen. Neben einer definierten Hauptnahrung erhalten die teilnehmenden Katzen über 8 Wochen eine fütterungsübliche Menge Nachtkerzenöl oder Sonnenblumenöl (Placebo) zur Kontrolle der Effekte.

Ich verstehe, dass es sich hier um eine placebokontrollierte Doppelblindstudie handelt. Damit besteht eine 50-prozentige Chance, dass mein Tier Nachtkerzenöl als Futterergänzung erhält.

Ich bin über die potentiellen Risiken der Fütterung essenzieller Fettsäuren in erhöhter Dosierung informiert (in seltenen Fällen kommt es zu weichem Kot oder vorübergehenden Durchfall, der bei Verringerung der Fütterungsmenge an Öl umgehend aufhört).

Mit der Einhaltung des vorgegebenen Fütterungsplans über 8 Wochen werde ich den Behandlungserfolg (Verbesserung der klinischen Symptome und des Hautbildes) nach meinen Möglichkeiten konsequent unterstützen und die vorbereiteten Datenblätter sorgfältig ausfüllen. Ich stimme der zweimaligen tierärztlichen Untersuchung – vor und nach der Ölfütterungsphase – und der Blutentnahme zur Überprüfung der Blutwerte zu.

Die im Rahmen der Studie entstehenden Kosten für die zwei tierärztlichen Untersuchungen, Labor und die vorgegebene Diät mit Ölzufütterung über 8 Wochen werden durch den Studienbetreiber übernommen.

Ich bin damit einverstanden, dass die Daten zu meinem Tier im Rahmen der Studie verwendet werden und ich mich bei unplanmäßigem Verlauf oder Abbruch direkt an meinen Tierarzt wende.

Tierhalter: Name, Vorname

Datum, Unterschrift

Tierarzt: Name, Vorname

Datum, Unterschrift/Stempel

Unterschiedenes Exemplar bitte an Studienbetreiber, Zweitblatt (Kopie) für Tierbesitzer.

Nachtkerzenöl - Fütterungsstudie für Katzen mit chronischen Hauterkrankungen



Hinweise zu Vorbereitungs- und Studienphase

Unsere Studienpatienten sind Katzen, bei denen die Ausschlussdiagnose „Verdacht auf Atopische Dermatitis“ (Allergie auf Umweltstoffe z.B. Pollen, Hausstaub) besteht und die keine entzündungs- oder juckreizhemmenden Medikamente zur Linderung der Symptomatik erhalten. Für die Fütterungsstudie sollten alle teilnehmenden Katzen nach Möglichkeit die gleichen Voraussetzungen mitbringen bzw. diese durch eine geeignete Vorbereitungsphase erlangen. Nur so können die Studienergebnisse objektiv beurteilt und später auf wissenschaftlicher Basis ausgewertet werden. Viele Katzenpatienten sind schon länger in tierärztlicher Behandlung, so dass nachfolgendes Vorgehen zur Abklärung allergisch bedingter Hauterkrankungen schon vollständig oder teilweise erfolgt ist.

Reguläres Vorgehen zur Abklärung allergisch bedingter Hauterkrankungen

1. Ausschluss parasitärer Erkrankungen (Pilze, Milben, Würmer) und systemischer Erkrankungen als Ursache der Hautproblematik (wird /wurde in der Regel über den behandelnden Tierarzt abgeklärt – ideal vor Beginn oder zeitnah der Ausschlussdiät)
2. Ausschlussdiät über mindestens 6 Wochen mit der Studiennahrung CAT SANA (Pferdefleisch & Pastinake), um eine Futtermittelallergie als alleinige Ursache der Hautproblematik auszuschließen – Futter wird kostenfrei zur Verfügung gestellt – hier ist es besonders wichtig, dass die Katze keine Futteralternativen erhält oder sich Zugang verschafft, keine Leckerli, Zahnpflegeartikel, Medikamente oder Ergänzungsfuttermittel. Ansonsten bitte absprechen.
3. Flohmittel in Woche 2 bis 3 der Ausschlussdiät, um eine Flohspeichelallergie als mögliche Ursache auszuschließen. Bitte zugelassenes Veterinärpräparat wie Stronghold, Comfortis, Advantage, Frontline verwenden.
4. Entwurmung in Woche 2 – 3 der Ausschlussdiät, sofern die letzte Entwurmung länger als 4 Wo zurückliegt (entfällt bei Flohmittel Stronghold – Kombipräparat)

Sofern die Hautproblematik nach diesem schrittweisen Vorgehen weiter besteht oder sich nur leicht gebessert hat, besteht Verdacht auf eine Atopische Dermatitis. Eine Studienteilnahme wäre möglich. Wurde den Katzen mit Beginn der Ausschlussdiät oder einige Zeit davor Kortison oder andere

1

Juckreiz- oder entzündungshemmende Mittel verabreicht, ist die Ausschlussdiät ggf. zu verlängern bis die Wirkung der Präparate abgeklungen ist. Die nachfolgenden Teilnahmekriterien noch einmal zur Übersicht.

Kriterien zur Teilnahme an der Nachtkerzenöl-Studie:

- adulte Katzen aus Privathaushalten, Wohnungshaltung (keine Freigänger)
- Symptome: Juckreiz/gesteigerter Putztrieb - seit mindestens 2 Monaten oder zwei Saisonzyklen, Haut- und Haarveränderungen/Entzündungen, Haarausfall
- Ausschluss parasitärer Erkrankungen (Pilze, Milben, Würmer) und Erkrankungen anderer Organe
- Ausschluss Futtermittelallergie als alleinige Ursache der Hautproblematik
- Ausschluss Flohspeichel-Allergie
- Entwurmung in den letzten 8 Wochen (entfällt bei Flohbehandlung mit Stronghold)
- Gewöhnung an Fertignahrung (Dose), Akzeptanz der Studiennahrung CAT SANA
- Die Katzen erhalten keine entzündungshemmenden oder juckreizlindernden Präparate

Kosten für eventuell bis dahin notwendige Medikamente, Flohmittel, Entwurmung und tierärztliche Untersuchungen können im Rahmen der Studie nicht übernommen werden. Die Spezialnahrung CAT SANA wird jedoch kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Eigentliche Studienphase

- I. **Studien-Beginn:** Erstuntersuchung und Blutentnahme bei einer der Studien-zugelassenen Praxis/Klinik (Wuppertal - Dr. Kremendahl, Hamburg- Dr. Linek, Berlin – Dr. Fittschen in Charlottenburg & Dr. Terörde in Biesdorf – Adressdetails folgen)
- II. **Fütterungsphase:** 8 Wochen Allergikernahrung CAT SANA, zuzüglich 1 ml Studienöl pro Tag (Nachtkerzenöl bzw. Placebo Sonnenblumenöl) – Futter und Studienöl wird zugesandt, bitte Fütterungsprotokoll führen (wird mit Studienbeginn zur Verfügung gestellt).
- III. **Studien-Ende** mit Abschlussuntersuchung und Blutentnahme bei der gewählten Studien-zugelassener Praxis/Klinik (siehe Punkt I)

Kosten für die tierärztlichen Erst- und Abschlussuntersuchungen / Blutentnahmen und -untersuchungen während der Studienphase werden vom Studienbetreiber übernommen. Die Futtermittel werden während der Vorbereitungs- und Studienphase kostenfrei und unverbindlich zur Verfügung gestellt, auch für die eventuell im Haushalt lebende Zweitkatze.

Bitte beachten Sie, dass neben der besonderen Fürsorge in der Fütterung auch die Lebensumstände der Katze beibehalten und Stresssituationen nach Möglichkeit gemieden werden sollten. Auffälligkeiten oder Änderung bitte im Fütterungsprotokoll festhalten. Für eventuelle Fragen stehe ich Ihnen jederzeit mit unten aufgeführte Kontaktmöglichkeiten zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

FRAGEBOGEN FÜR DEN TIERHALTER

Beginn Nachtkerenöl-Studie (vor der Futterözlulage)

Bitte in der Praxis ausfüllen.

STUDIEN-NR. _____

Datum _____

TIERDATEN

Geschlecht: m w kastriert: ja nein

Alter:

Gewicht:

Name/Vorname des Katzenhalters:	Name des Tieres:
Straße, Nummer:	Rasse:
Länderkennung, PLZ, Ort:	Betreuender Tierarzt:

INFORMATIONEN ZUR FÜTTERUNG

Hauptfuttermittel der letzten 6–8 Wochen:	Mahlzeiten je Tag _____ tägl. Futtermenge (g) _____
Medikamente/Futterzusätze der letzten 4 Wochen:	Akzeptanz: <input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger gut <input type="checkbox"/> schlecht

KOTABSATZ

Häufigkeit/Tag: _____	Sonstiges:
Konsistenz: <input type="checkbox"/> geformt/fest <input type="checkbox"/> weich <input type="checkbox"/> ungeformt	

EINSCHÄTZUNG DES KATZENHALTERS

Wohlbefinden der Katze: <input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger gut <input type="checkbox"/> schlecht	Fellglanz und Haarqualität: <input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger gut <input type="checkbox"/> stumpf/schlecht
Juckreiz (häufiges Putzen/Lecken, Kratzen, Beißen an verschiedenen Körperstellen):	
<input type="checkbox"/> nein <i>Katze ist entspannt und zeigt ein normales Fellpflege-/Putzverhalten</i>	<input type="checkbox"/> stark <i>Katze putzt und kratzt sich auch während des Schlafens, der Futtermengeaufnahme und beim Spielen</i>
<input type="checkbox"/> gut <i>Katze putzt sich häufig (nicht mehr als 10 x/Tag), unregelmäßig, nicht während des Schlafens, der Futtermengeaufnahme, des Spielens</i>	<input type="checkbox"/> sehr stark <i>Katze putzt und kratzt sich andauernd</i>
<input type="checkbox"/> mittelmäßig <i>Katze putzt sich häufiger (mehr als 10 x/Tag), unregelmäßig, nicht während des Schlafens, der Futtermengeaufnahme, des Spielens</i>	
Bemerkungen:	

FRAGEBOGEN FÜR DEN TIERHALTER

Ende Nachtkerzenöl-Studie (nach der achtwöchigen Futterölszulage)

Bitte in der Praxis ausfüllen.

STUDIEN-NR. _____

Datum _____

TIERDATEN

Geschlecht: m w kastriert: ja nein

Alter:

Gewicht:

Name/Vorname des Katzenhalters:

Name des Tieres:

Straße, Nummer:

Rasse:

Länderkennung, PLZ, Ort:

Betreuender Tierarzt:

INFORMATIONEN ZUR FÜTTERUNG

Hauptfuttermittel der letzten 6–8 Wochen:

Mahlzeiten je Tag _____

tägl. Futtermenge (g) _____

Medikamente/Futterzusätze der letzten 4 Wochen:

Akzeptanz:

sehr gut gut weniger gut schlecht

FUTTERÖL tägliche Zugabe von 1 ml (28 Tropfen)

Fütterungszeitraum vom _____ 2014/2015

Futterölszulage mit dem Futter ja separat

Fütterungszeitraum bis _____ 2014/2015

Akzeptanz des Futteröls:

sehr gut gut weniger gut schlecht

KOTABSATZ

Häufigkeit/Tag: _____

Konsistenz: geformt/fest weich ungeformt

Sonstiges:

EINSCHÄTZUNG DES KATZENHALTERS

Wohlbefinden der Katze:

sehr gut gut weniger gut schlecht

Fellglanz und Haarqualität:

sehr gut gut weniger gut stumpf/schlecht

Juckreiz (häufiges Putzen/Lecken, Kratzen, Beißen an verschiedenen Körperstellen):

nein
Katze ist entspannt und zeigt ein normales Fellpflege-/Putzverhalten

gut
Katze putzt sich häufig (nicht mehr als 10 x/Tag), unregelmäßig, nicht während des Schlafens, der Futteraufnahme, des Spielens

mittelmäßig
Katze putzt sich häufiger (mehr als 10 x/Tag), unregelmäßig, nicht während des Schlafens, der Futteraufnahme, des Spielens

stark
Katze putzt und kratzt sich auch während des Schlafens, der Futteraufnahme und beim Spielen

sehr stark
Katze putzt und kratzt sich andauernd

Bemerkungen:

FÜTTERUNGSPROTOKOLL

STUDIEN-NR. _____	Name Katze/Kater _____
Name/Vorname des Katzenhalters:	Betreuender Tierarzt:
Fütterungsbeginn/Datum _____	Fütterungsende/Datum _____

HINWEIS:

Um Akzeptanz und Gewöhnung an die zusätzliche Ölgabe zu verbessern, empfiehlt es sich, die Tropfenmenge in den ersten 3 bis 5 Tagen langsam von 8 auf 28 Tropfen pro Tag zu steigern und auf zwei Mahlzeiten zu verteilen. Ebenso kann die Gewöhnung an die Hauptnahrung Cat Sana bei Bedarf schrittweise, innerhalb einer Woche erfolgen.

Bitte tragen Sie in der folgenden Tabelle **täglich** die Tropfenmenge ein.

Woche	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Bsp. Woche 1 07.-13.07.	–	–	2 x 4	2 x 6	2 x 10	2 x 10	2 x 14

Ihre Anmerkungen/Notizen:

9.3 Offenlegung möglicher Interessenkonflikte

Die vorliegende Arbeit habe ich neben meiner Tätigkeit als angestellte Tierärztin bei der Firma Vet-Concept GmbH & Co.KG angefertigt. Hiermit bestätige ich, dass ich die Daten objektiv erhoben und ausgewertet habe.

10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jürgen Zentek für seine stets hilfreiche und verständnisvolle Unterstützung und die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit am Institut für Tierernährung in Berlin durchzuführen. Danke an das gesamte Team des Instituts für die freundschaftliche Aufnahme und Arbeitsatmosphäre, und auch für die überwältigende Hilfsbereitschaft, die ich vor allem im Laborbereich für die Fettsäureanalytik in Anspruch nehmen durfte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen der Kliniken und Praxen in Wuppertal, Hamburg, Berlin und Klagenfurt. Die Bereitschaft zur Studienmitarbeit, das persönliche Engagement und der spannende fachliche Austausch vor und während der Studie trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Herzlichen Dank an Frau Dr. Anja Bewerunge, Frau Dr. Claudia Kreil-Ouschan, Frau Dr. Monika Linek, Frau Dr. Cornelia Fittschen und Frau Dr. Hildegard Terörde. Mein außerordentlicher Dank geht zudem an die Katzenbesitzer dieser Studie für die vertrauensvolle Mitarbeit, die zuverlässige Protokolleinhaltung und die liebevolle Fürsorge um ihre Schützlinge.

Frau Dr. Elisabeth Müller und Frau Dr. Ruth Klein der Firma Laboklin möchte ich für die überaus zuverlässige Zusammenarbeit und die sorgsame Durchführung der laboranalytischen Untersuchungen danken. Desweiteren gilt ein großes Dankeschön Herrn Dr. Lothar Adam, der mir mit seinem Fachwissen zu Arznei- und Gewürzpflanzen hilfreich zur Seite stand. Weiterhin danke ich Herrn Werner Baensch von der Ölmühle Solling für die Einblicke in die technischen und qualitativen Aspekte der Ölherstellung, in diesem Rahmen auch Herrn Eiko Döpelheuer von der Ölmühle Kroppenstedt und Herrn Ingo Sander von der Ölmühle Sander.

Mein ganz spezieller Dank gilt der Firma Vet-Concept, insbesondere Frau Anita Theis, Herrn Torsten Herz und Herrn Sebastian Schlatter für die umfangreiche Unterstützung und die Bereitstellung der Futtermittel. Desweiteren möchte ich mich bei allen Freunden und Kollegen für die stete Motivation und Hilfsbereitschaft bedanken, bei Frau Anne Hermen zudem für die graphische Gestaltung der Formblätter zur Studiendurchführung.

Der allergrößte und herzlichste Dank gilt meiner Familie, die mir unermüdlich und immerwährend beisteht und mir diese Arbeit ermöglicht hat.

11 **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Schweich, den 04.04.2018

Anne Kinast-Dörries



mbvberlin | mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-86387-913-6