

# Antiinflammatorische Wirkungen langkettiger Omega-3-Fettsäuren

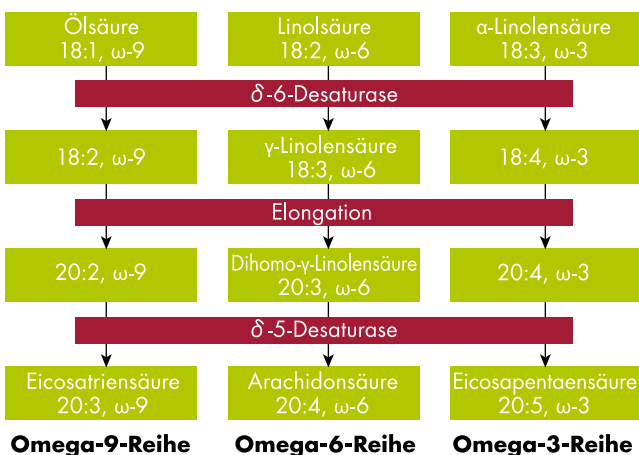
Das Auftreten einer Entzündung z. B. bei Infektionen oder Verletzungen ist ein physiologischer Prozess im Rahmen der Immunabwehr. Die typischen Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Wärme und Schmerz beruhen zumindest teilweise auf einer erhöhten Permeabilität entlang der Blutkapillaren, was es größeren Molekülen wie Komplementfaktoren, Antikörpern und Zytokinen erlaubt, den Blutstrom zu verlassen und das Endothel zu durchdringen sowie einem verstärkten Austritt von Immunzellen aus dem Blutstrom in die umgebenden Gewebe. Die Zellwanderung in die entzündlichen Gewebe geht mit einer Hochregulation intrazellulärer und vaskulärer Adhäsionsmoleküle einher. Die Aktivierung von Immunzellen, z. B. durch bakterielle Endotoxine resultiert in einer vermehrten Bildung von Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8 sowie auch in einer erhöhten Produktion von Eicosanoiden wie z. B. Prostaglandin E2 (PGE2) und weiteren Mediatoren.

Wenn solche Entzündungsprozesse, z. B. nach Überwindung eines bakteriellen Erregers, nicht mehr abreguliert werden können, sondern vielmehr in unkontrollierter Form persistieren, kann es zu einer zerstörerischen Wirkung auf körpereigene Gewebe kommen, was wiederum die Entstehung chronisch entzündlicher Erkrankungen mit autoimmuner Komponente begünstigt.

## Chronisch entzündliche Prozesse und Fettsäuren

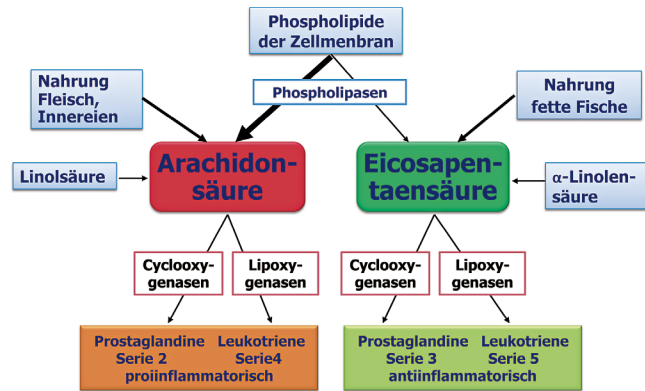
Im Gegensatz z. B. zu den gesättigten Fettsäuren, die endogen gebildet werden können, gehören die Basissubstanzen der mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren,  $\alpha$ -Linolensäure und Linolsäure zu den essentiellen Fettsäuren, die nur über die Nahrung aufgenommen werden können. Diesen können dann, wengleich nur in eingeschränktem Umfang, in längerkettige Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren umgewandelt werden.

Abbildung 1



Eine wesentliche Rolle im Entzündungsprozess spielen Eicosanoide, hormonähnliche Mediatoren, die aus langkettigen Fettsäuren mit zwanzig Kohlenstoffatomen gebildet werden. Zentrale Bedeutung kommt dabei Arachidonsäure (AA) und Eicosapentaensäure (EPA) zu.

Abbildung 2



Unter dem Einfluss von Cyclooxygenasen (Cyclooxygenase 2 – COX2) und Lipoxygenasen (5-Lipoxygenase – 5-LOX) entstehen aus Arachidonsäure und Eicosapentaensäure Eicosanoide wie Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene und andere. Dabei konnte gezeigt werden, dass das aus Arachidonsäure gebildete Prostaglandin E2 (PGE2) die Cyclooxygenase 2 in Fibroblasten induzieren und damit seine eigene Produktion hochregeln kann. Die Produktion von PGE2 in Entzündungszellen steigt mit ihrer Konzentration an Arachidonsäure. Die Supplementierung junger gesunder Erwachsener mit 1,5g Arachidonsäure pro Tag für sieben Wochen resultierte in einer deutlich gesteigerten Produktion der proinflammatorisch-wirksamen Eicosanoide PGE2 und LTB4 (Leukotrien B4) durch Endotoxin-stimulierte mononukleäre Zellen. Eine erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine unter diesen Bedingungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die zentrale antiinflammatorische Wirkung von langkettigen Omega-3-Fettsäuren besteht in der Antagonisierung von Arachidonsäure. Die Gabe von täglich 9g Thunfischöl an gesunde männliche Freiwillige führte zu einem deutlichen Anstieg von EPA und DHA in neutrophilen Zellen, während die Arachidonsäure signifikant abfiel. Wenn nun eine Gabe von Fischöl zu einer Anreicherung von EPA und DHA in den Phospholipiden der Zellmembranen und zu einer Abnahme der Arachidonsäurekonzentration führt, bedeutet dies, dass beim Abbau von Phospholipiden durch Phospholipasen vermehrt Eicosapentaensäure und nur noch in geringerem

Umfang Arachidonsäure freigesetzt wird. Da genau die gleichen Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen für die Bildung der Eicosanoide aus AA und EPA zuständig sind, wird die Bildung proinflammatorischer Prostaglandine der Serie 2 und Leukotriene der Serie 4 zurückgedrängt. Es werden hingegen vermehrt wenig beziehungsweise antiinflammatorische Prostaglandine der Serie 3 und Leukotriene der Serie 5 gebildet. Eine signifikante Reduktion der Bildung von PGE2 und LTB4 durch langkettige Omega-3-Fettsäuren konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden.

Die Gabe langkettiger Omega-3-Fettsäuren hat hinsichtlich der Eicosanoidsynthese folgende antiinflammatorische Wirkungen:

- Absenkung der Arachidonsäure in Zellen und Geweben, so dass weniger Substrat für die Synthese proinflammatorischer Eicosanoide zur Verfügung steht.
- Inhibierung der Bildung der Prostaglandine der Zweierserie und der Leukotriene der Viererserie.
- Vermehrte Bildung wenig- beziehungsweise antiinflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene.

Daneben haben langkettige Omega-3-Fettsäuren eine ganze Reihe weiterer antiinflammatorischer Wirkungen, unabhängig von ihrem Einfluss auf die Eicosanoidbildung. Dazu gehören:

- Verminderung der Bildung proinflammatorischer Zytokine.
- Verminderte Produktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS = Reactive Oxygen Species). So führt die Gabe von 3,1 bis 4,8g EPA + DHA zu einer 30 bis 55%igen Verminderung der ROS-Bildung durch stimulierte humane neutrophile Zellen.
- Verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen.
- Hemmung des nukleären Transkriptionsfaktors NFκB.
- EPA und DHA begünstigen die Bildung von Resolvinen, die antiinflammatorische Eigenschaften haben.

### Omega-3-Fettsäuren senken pro-inflammatorische Zytokine

In einer sehr interessanten, im Jahr 2000 im American Journal of Clinical Nutrition publizierten Studie (James et al., 2000) wurde der Einfluss von Leinöl und Fischöl auf Entzündungsmarker untersucht. Leinöl enthält zirka 55% alpha-Linolensäure, die unter dem Einfluss von Desaturasen und Elongasen zu EPA metabolisiert werden kann. EPA führt nicht nur zu der schon beschriebenen kompetitiven Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure in PGE2 und LTB4, sondern auch zu einer Absenkung proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 1-beta (IL1- $\beta$ ).

Gesunde junge Erwachsene erhielten entweder eine mit Leinöl (zirka 55% alpha-Linolensäure) oder eine mit Sonnenblumenöl (zirka 65% Linolsäure) angereicherte Diät und es wurde der Einfluss auf das proinflammatorische Zytokin IL1- $\beta$  untersucht. Dabei zeigte sich innerhalb von vier Wochen unter Leinölgabe eine zirka 30%ige Absenkung für IL1- $\beta$ , während unter der sonnenblumenölsreichen Diät dieser Marker anstieg.

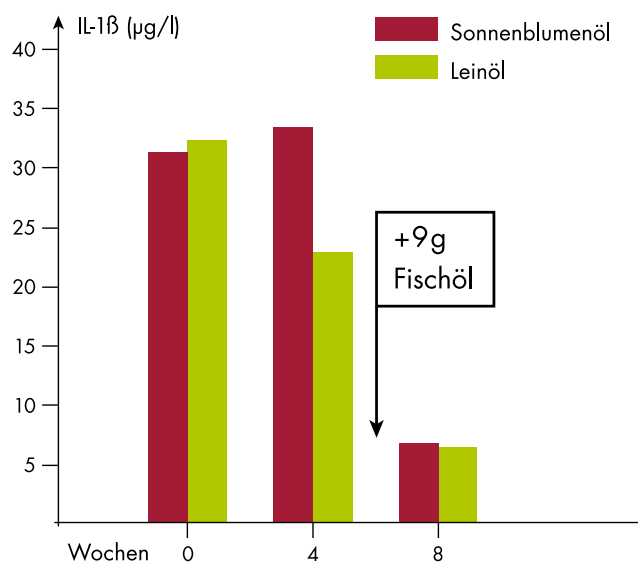


Abbildung 3

Wurde dann nach vier Woche zusätzlich 9g Fischöl täglich gegeben, so sanken die Werte für IL1- $\beta$  auf etwa 20% des Ausgangswertes in der Leinölgruppe und auf etwa 33% des Ausgangswertes in der Sonnenblumenölgruppe. Dies zeigt, dass sowohl Leinöl wie auch Fischöl eine senkende Wirkung auf proinflammatorische Zytokine wie IL1- $\beta$  haben, wobei der Einfluss von Fischöl deutlich stärker ausgeprägt ist als der Einfluss von Leinöl.

### Klinische Anwendung: rheumatoide Arthritis

Eine ganze Reihe randomisierter placebokontrollierter Doppelblindstudien wurden zum Einfluss langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl bei der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Die Dosierungen bezüglich Fischöl lagen in diesen Studien bei durchschnittlich 3,5g/Tag (1,6–7,1g/Tag). In praktisch sämtlichen dieser Studien wurden günstige Wirkungen von Fischöl im Sinne einer Reduktion der Zahl der geschwollenen Gelenke, reduziertem Schmerz, verminderter Morgensteifigkeit, verbesserter Griffstärke und Senkung des Bedarfs an Antirheumatika beschrieben.

Sehr interessant ist auch eine von Adam publizierte Studie (Adam, O. et al., Rheumatol. Int. 23, 27–36, 2003), in der zusätzlich zur Gabe von Omega-3-Fettsäuren durch gezielte diätetische Maßnahmen die Arachidonsäureaufnahme gesenkt wurde. Bei denjenigen Patienten, die zusätzlich zu einer Gabe von 4,2 g EPA plus DHA pro die eine Diät mit niedriger Arachidonsäureaufnahme erhielten, kam es zu einer stärkeren Absenkung proinflammatorischer Eicosanoide und die klinischen Ergebnisse bezüglich Zahl und Ausmaß der entzündlichen Gelenkveränderungen waren in dieser Gruppe eindeutig besser.

Neben einer Verbesserung der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren ist daher eine Einschränkung der Aufnahme von AA zu empfehlen. Reich an AA sind tierisches Eiweiß, vor allem Innereien und auch Eier. Besonders hohe AA-Gehalte finden sich in Schweineschmalz.

### Klinische Anwendung: chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Bei entzündlichen Darmerkrankungen und zwar sowohl bei der Colitis ulcerosa wie auch beim M. Crohn können in der Darmmukosa erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Eicosanoide wie LTB4 nachgewiesen werden. Eine hohe Aufnahme von Omega-6-Fettsäuren, insbesondere von AA kann zu einer vermehrten Bildung proinflammatorischer Eicosanoide führen und Studien aus Japan (Shoda, R. et al., Am. J. Clin. Nutr. 63, 741–745, 1996) können darauf hinweisen, dass die deutliche Zunahme des M. Crohn in Japan mit einer Veränderung der Ernährungsgewohnheiten mit höherer Aufnahme von Omega-6- und niedrigerer Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren zusammenhängen kann. Studien an Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen zeigen eine Absenkung proinflammatorischer Eicosanoide durch Gabe langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl.

Verschiedene randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Studien wurden zum Einfluss von Fischöl bei entzündlichen Darmerkrankungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind jedoch insgesamt inkonsistent. Allerdings hat sich in den meisten Studien eine deutliche Senkung der Rückfallrate bei Patienten mit Morbus Crohn gezeigt.

In einer Studie von Belluzzi (Belluzzi, A. et al., N. Eng. J. Med. 334, 1557–1560, 1996) wurden Patienten mit Morbus Crohn entweder 2,7 g langkettige Omega-3-Fettsäuren oder Placebo gegeben. Bei zwölf Monaten Beobachtungszeit ergab sich in der Placebogruppe bei 27 von 39 Patienten (69%) ein Rückfall, während es in der Omega-3-Gruppe nur 11 von 39 Patienten (28%) waren.

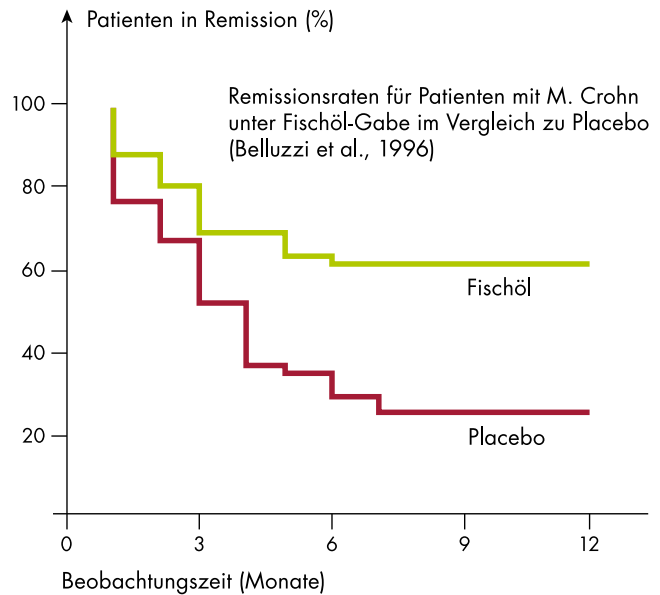
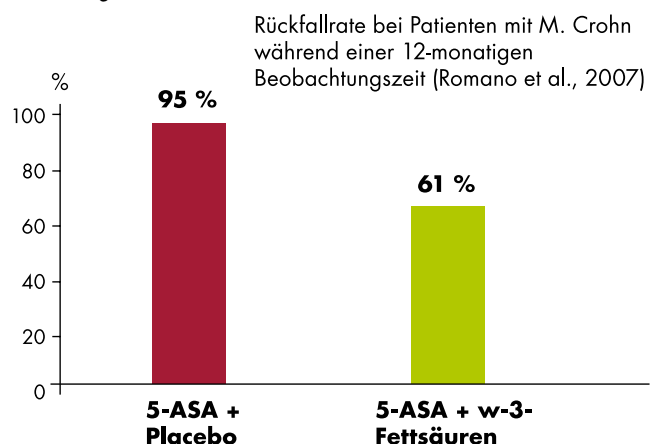


Abbildung 4

Auch der Vergleich einer Medikation mit Aminosalicylsäure (Mesalazin – 5-ASA) mit oder ohne zusätzliche Gabe von Omega-3-Fettsäuren (Romano, C. et al., World J. Gastroenterol. 45, 7118–7121, 2005) ergab bei Patienten mit Morbus Crohn bei zwölfmonatiger Beobachtungszeit eine deutlich niedrigere Rückfallrate (61%) bei denjenigen Patienten, die zusätzlich zu Mesalazin 400 mg EPA plus 200 mg DHA pro Tag erhielten. Patienten, die Mesalazin zusammen mit Placebo erhielten, hatten in diesem Zeitraum eine Rückfallrate von 95%.

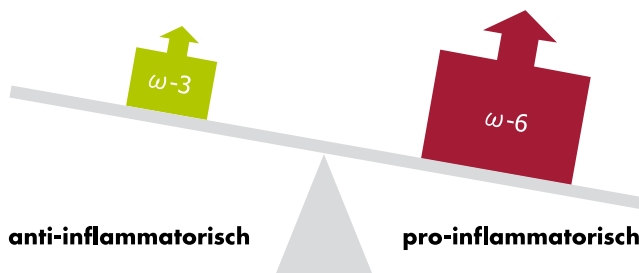
Abbildung 5



### Der AA/EPA-Quotient im Fettsäurestatus: Ein Biomarker der Entzündungsbereitschaft

Die beiden C20-Fettsäuren EPA und AA sind Ausgangspunkt für die Bildung von Eicosanoiden, die eine wichtige Rolle in der Immunregulation spielen (Abb. 2). Hohe AA- und/oder niedrige EPA-Konzentrationen führen zu einer vermehrten Bildung proinflammatorischer Eicosanoide und charakterisieren daher eine proinflammatorische Grundkonstellation.

Abbildung 6



Eine Verschiebung dieses Gleichgewichtes zugunsten der Omega-3-Fettsäuren stellt daher ein antiinflammatorisches Konzept dar.

Im nachstehend abgebildeten Fettsäureprofil eines 35-jährigen Patienten mit Verdacht auf Multiple Sklerose ergibt sich im Bereich der Omega-3-Fettsäuren bei durchaus befriedigender Versorgungslage bezüglich der  $\alpha$ -Linolensäure eine unzureichende Situation der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA. Gleichzeitig ist AA deutlich über die Norm erhöht und der AA/EPA-Quotient weist eine starke Erhöhung mit 21,4 auf. Dies bedeutet, dass dieser Patient eine massiv proinflammatorisch ausgerichtete Ausgangssituation hat, was nicht nur für die Eicosanoidbildung gilt. Diese Konstellation begünstigt vielmehr auch eine erhöhte Bildung proinflammatorischer Zytokine.

Abbildung 7: Teilwiedergabe eines Fettsäurestatus

<b>Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 3</b>			
alpha-Linolensäure 18:3,n-3	27	15-30	mg/l
Eicosapentaensäure(EPA) 20:5,n-3	18 -	20-55	mg/l
Docosahexaensäure(DHA) 22:6,n-3	35 -	50-110	mg/l
<b>Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 6</b>			
Linolensäure 18:2,n-6	1031	810-1320	mg/l
gamma-Linolensäure 18:3,n-6	15	10-30	mg/l
Homo-gamma-Linolensäure 20:3,n-6	41	32-75	mg/l
Arachidonsäure(AA) 20:4,n-6	385 +	185-335	mg/l
<b>Quotienten</b>			
Quotient gesättigte/ungesättigte FS	0.32 -	0.40 - 0.60	
Quotient Omega6/Omega3 FS	18.4 +	5 - 14	Zielwert: 5
Quotient AA/EPA	21.4 +	bis 4	
Omega3-Index	1.6 -	6 - 8%	

Ein Pfeil weist von der Zeile 'Quotient AA/EPA' auf den Text 'Biomarker der Entzündungsbereitschaft' hin.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte gezeigt werden, dass diejenigen mit einem AA/EPA-Quotienten < 2 einen deutlich besseren klinischen Verlauf aufwiesen, als solche mit einem Quotienten > 4 (Prof. Adam, LMU München, persönliche Mitteilung). Eine hohe Aufnahme von AA kann offensichtlich Entzündungsreaktionen triggern.

Die Gabe langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl führt zu einer signifikanten Absenkung dieses Quotienten (Burns, T. et al., Pharmacotherapy 27, 633-638, 2007). Gabe von 1,5 g Fischöl/Tag für vier Wochen senkt den Quotienten von initial 39,6 auf 9,0 bei gesunden Erwachsenen und die weitere Gabe von 3 g Fischöl/Tag für weitere vier Wochen auf dann 5,1.

Die gezielte Gabe von Omega-3-Fettsäuren auf der Basis eines Fettsäurestatus sollte daher einen festen Stellenwert in der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen finden.

### Wie sind die Referenzbereiche für die Omega-3-Fettsäuren im Fettsäurestatus zu bewerten

Die in unserem Fettsäurestatus angegebenen Referenzbereiche geben die statistische Verteilung in der deutschen Bevölkerung wieder und stellen daher nicht die physiologisch wünschenswerten Verhältnisse dar. So empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung ein Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von 5 : 1, während die realen Verhältnisse bei 10 : 1 liegen. Um ein optimales Verhältnis von Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren sowie auch für die Relation AA/EPA bzw. den Omega-3-Index zu erreichen, ist es daher meist erforderlich, die Referenzbereiche für  $\alpha$ -Linolensäure, EPA und DHA zu überschreiten. Dies sollte dann nicht als ungünstig interpretiert werden. Allerdings können EPA und DHA in hohen Dosierungen zu einer Hemmung der Thrombozyten-Aggregation führen, was vor allem bei marcumarierten Patienten zu beachten ist.

#### Literatur anfordern (letzte Seite):

Calder, P. C.: n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. Am.J Clin Nutr. 83, 1505S-1519S, 2006.

James, M. J.: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am.J. Clin Nutr. 71, 343S-348S, 2000.