



# LIPISCOR® - Fischöl und die Beeinflussung rheumatoider Erkrankungen

von HP Frank Kokot

## Extrakt

*Eine Modifikation der Fettsäurezufuhr mit einem höheren Anteil an langkettigen Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl (EPA und DHA) kann im Rahmen einer arachidonsäurearmen Ernährung (reduzierter Konsum von Fleisch- und Wurstwaren) entzündlich-rheumatische Beschwerden verbessern und so die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis (geringe Dosierung nicht-steroidaler Antirheumatika, NSAR) langfristig unterstützen.*

## Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis äußert sich als eine chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung im Bereich vieler Gelenke und anderer Strukturen des Bewegungssystems wie Sehnen und Schleimbeutel. Außerdem kann eine rheumatische Entzündung innere Organe und Organsysteme wie Herz, Lunge, Leber, Niere, Nervensystem oder die Augen befallen. Im Verlauf der rheumatischen Arthritis kommt es zu einer fortschreitenden Gelenkerstörung mit der Entwicklung von Gelenkfehlstellungen, Bewegungseinschränkungen und einer zunehmenden Behinderung. Die chronische Krankheit und die Bewegungseinschränkungen führen zu tiefgreifenden Auswirkungen auf das tägliche Leben und gehen mit einer Verminderung der Lebensqualität und einer erheblichen Einbuße an gesellschaftlicher Teilhabe einher.

Bereits innerhalb der ersten Krankheitsjahre führen gravierende Beeinträchtigungen der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit bei einem Viertel der Patienten zu einer Frühberentung.

Nach 10 Jahren erreicht die Rate an krankheitsbedingten Berentungen mehr als 60%. Die Lebenserwartung ist um durchschnittlich 15-20% verkürzt. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Hochrisikopatienten beträgt 25-30%. Die Mortalität der Betroffenen ist aus verschiedenen Gründen erhöht: Zum einen werden häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen beobachtet, zum anderen gibt es typische Komplikationen durch die Erkrankung selbst (Komplikationen einer atlantoaxialen Dislokation, Amyloidose). Auch die häufig über Jahre durchgeführte immunsuppressive Therapie bedingt aufgrund des gesteigerten Infektionsrisikos eine erhöhte Mortalität. Schwere atypische Verläufe sind möglich, wie z.B. die maligne rheumatoide Arthritis mit Vaskulitis. Sie gehört zu den gravierendsten Folgeerkrankungen und kann jedes Organsystem betreffen. Im Schweregrad variiert sie von mild bis potenziell lebensbedrohend.

Die Häufigkeit einer **rheumatoiden Arthritis** beträgt in der erwachsenen Bevölkerung etwa 1%. Damit sind in Deutschland rund 800.000 Menschen davon betroffen. Mit etwa 70% ist der Anteil der Frauen deutlich erhöht. Bei der Mehrzahl der Patienten wird die Krankheit zwischen dem 35. und 70. Lebensjahr diagnostiziert. Ein Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Die Krankheit kann sich aber auch schon sehr viel früher manifestieren. So können selbst Säuglinge oder Kleinkinder an einer kindlichen Form der rheumatoiden Arthritis erkranken, der sogenannten **juvenilen chronischen Arthritis**.

## Autoimmunpathogenese

Die genaue Krankheitsursache der rheumatoiden Arthritis ist unbekannt. Man vermutet eine ererbte Veranlagung, die in Verbindung mit einer Reihe von äußeren Faktoren (exogene Trigger) zu einer Fehlregulation des Immunsystems und einer sogenannten „**Autoimmunreaktion**“ führt. Forschungsergebnisse haben wesentlich zum Verständnis der entzündlichen Prozesse bei Rheuma beigetragen. Dadurch ist es möglich, mit Arzneimitteln gezielt in Schlüsselprozesse der Krankheitsentstehung einzugreifen und die Erkrankung langfristig zu kontrollieren. Dabei wurde insbesondere die zentrale Bedeutung der sogenannten Zytokine aufgeklärt. Ein wichtiges Zytokin, das die Entzündung bei der rheumatoiden Arthritis auslöst und verstärkt, ist **Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )**. Dieses Zytokin wird in großer Menge in der Gelenkinnenhaut von entzündeten Gelenken gefunden und ist wesentlich am Prozess der inflammatorischen Gelenkerstörung beteiligt.

## Grundzüge der Pathophysiologie

Die Autoimmunpathogenese der rheumatoiden Arthritis gilt als gesichert: Antigene aktivieren autoreaktive T-Zellen, welche Zytokine im Gelenk freisetzen. Diese Botenstoffe können grob in drei Gruppen eingeteilt werden:

- **1. Proinflammatorische Zytokine** wie z.B. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) oder die Interleukine (IL)-1 $\beta$ , -2, -6, -8, -15 und -18 sowie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) regulieren den Einstrom und die

Aktivierung inflammatorischer Effektorzellen, z.B. von T-Zellen, sowie die Proliferation von Fibroblasten.

- 2. **Antinflammatorische Zytokine** wie IL-4, -10 und -13 blockieren gezielt proinflammatorische Zytokine.
- 3. **Antizytokinproteine** wie löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptor oder IL-1 $\beta$ -Rezeptor können die Entzündung kontrollieren, indem sie proinflammatorische Zytokine abfangen.

Die Schlüsselrolle bei den Entzündungsprozessen nehmen TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  ein. Beide Zytokine können die Expression des jeweiligen anderen Zytokins induzieren und stimulieren die Synthese von Entzündungsmediatoren wie Cyclooxygenase-2 (COX-2), Prostaglandin-E2 (PGE<sub>2</sub>) und Stickstoffmonoxid (NO). Infolgedessen entzündet sich das Gelenk, die Gelenkinnenhaut (Synovialis) wuchert und es kommt schließlich zur Zerstörung des Gelenks (siehe Abbildung 1).

Der Entzündungsprozess bei rheumatischen Erkrankungen kann nur deshalb fortbestehen, weil be-

stimmte Botenstoffe (Eicosanoide) die entzündliche Reaktion unterstützen und unterhalten. **Eicosanoide** sind wichtige Mediatoren und Effektoren bei der immunologischen Reaktion. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffgruppe sind die **Prostaglandine** und die **Leukotriene**. Diese Entzündungsmediatoren sind durch die Ernährung bzw. durch die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, z.B. in Form von Fischöl, **direkt beeinflussbar**.

### Symptome

Arthritis-Schmerzen treten vor allem in Ruhe auf. Oft sind sie in der Nacht am stärksten und bessern sich typischerweise unter der Bewegung. Charakteristisch sind ein Maximum in den frühen Morgenstunden und eine ausgeprägte, zum Teil weit in den Tag anhaltende Morgensteifigkeit der Gelenke. Weitere charakteristische Zeichen einer Arthritis sind Schwellungen oder Ergussbildungen in den Gelenken, außerdem eine Druckempfindlichkeit und eine teilweise sogar sehr ausgeprägte Berührungsempfind-

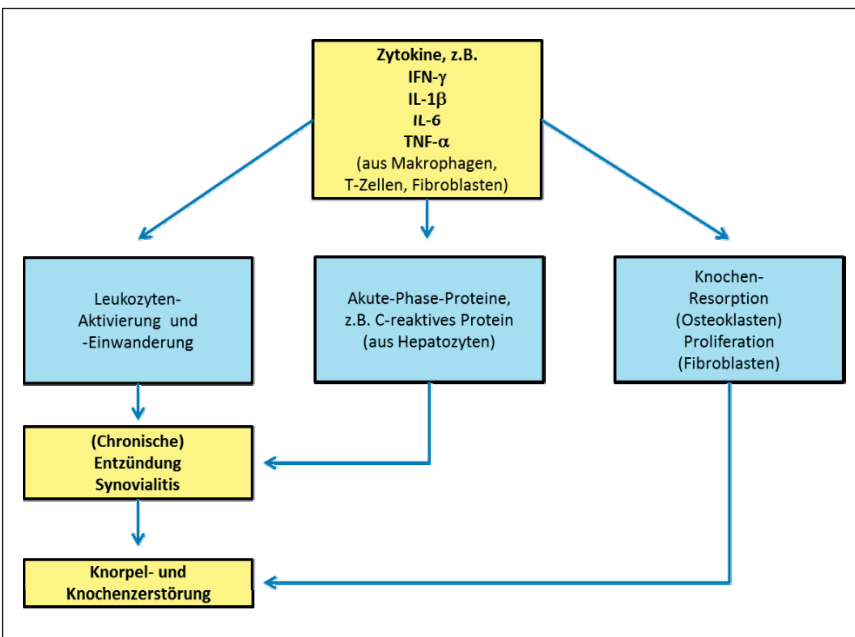
lichkeit. Gleichzeitig besteht durch die Schmerzen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Funktionsbeeinträchtigung. Am häufigsten befällt die rheumatoide Arthritis die kleinen Gelenke an den Händen und Füßen, zu Anfang besonders die Fingergrundgelenke und Fingermittelgelenk sowie die Handgelenke. Oft sind aber auch mittelgroße und große Gelenke wie Ellenbogen, Schultern, Hüften, Kniegelenke und Sprunggelenke betroffen. Im Vollbild der Erkrankung sind in der Regel sowohl Gelenke der oberen als auch der unteren Extremität betroffen. In einzelnen Fällen kann es zur Beteiligung der Halswirbelsäule (Zervikalarthritis) kommen.

Allgemeinsymptome der Erkrankung äußern sich in einem allgemeinen Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, schneller Erschöpfbarkeit, Antriebslosigkeit, Lustlosigkeit und Depressivität. In Schubsituationen besteht eine deutliche Leistungsminderung und Abgeschlagenheit. Außerdem findet sich eine Erhöhung der Körpertemperatur bis hin zu leichtem Fieber.

### Schulmedizinische Therapie

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis richtet sich individuell nach dem Krankheitsstadium und dem Ausmaß der körperlichen Einschränkungen und der prognostischen Einschätzung der Erkrankung. Wesentliche Elemente der Behandlung sind Medikamente, Krankengymnastik, Ergotherapie und Patientenschulung. Unterstützt werden sie ggf. durch eine psychologische Begleitung. Bei der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis werden fünf Hauptgruppen von Medikamenten unterschieden:

1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, z.B. Diclofenac oder Ibuprofen)



**Abbildung 1:** Bedeutung der Zytokine in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (in Anlehnung an Mutschler): IFN- $\gamma$  (Interferon-gamma), IL-1 $\beta$  (Interleukin-1beta); IL-6 (Interleukin-6); TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor-alpha) [3].

2. Starke Analgetika (Opiode)
3. Glukokortikoide (Cortison)
4. Langwirksame Antirheumatika (LWAR) – im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird der Begriff „Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs“ (DMARD) verwendet
5. Biologika (z.B. TNF- $\alpha$ -Blocker, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten).

Jeder Patient mit einer aktiven rheumatoiden Arthritis wird in der Regel mit einem langwirksamen Antirheumatikum behandelt. Kommt es unter der Therapie mit den konventionellen Substanzen nicht zu einer ausreichenden Wirkung, werden biologische Substanzen (sogenannte Biologika) eingesetzt. Bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis hat sich die Blockade von TNF- $\alpha$  besonders bewährt, z.B. durch den Einsatz sogenannter TNF- $\alpha$ -Blocker.

### Allgemeine Einordnung der Fettsäuren und deren Stoffwechsel

Die Länge der Kohlenstoffketten von Fettsäuren variiert zwischen 4 und 36 Kohlenstoffatomen (C-Atomen). Davon kommen in unseren Nahrungsfetten am häufigsten die mittelkettigen (6 bis 10 C-Atome) bis langkettigen (>10 C-Atome) Fettsäuren vor. Bedingt durch den Biosyntheseweg über Acetyl-CoA (aktivierte Essigsäure enthält zwei C-Atome) haben alle natürlichen Fettsäuren eine gerade Anzahl von C-Atomen. Neben anderen Einteilungen nach speziellen physikalisch-chemischen Eigenschaften ist die Einordnung nach der Anzahl ihrer Doppelbindungen wichtig. Man unterscheidet gesättigte Fettsäuren (= GFS oder SFA), einfach ungesättigte Fettsäuren (= MUFS) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (= MUFS) voneinander. Fettsäuren, deren Kette länger als 18 Kohlenstoffatome ist und die mindestens 2

Doppelbindungen in der Molekülanordnung haben, werden zu der Gruppe der sehr **langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA = long chain polyunsaturated fatty acids)** zusammengefasst. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren können wiederum in drei Gruppen eingeteilt werden: Omega-3-, Omega-6- und Omega-9-Fettsäuren (siehe Abbildung 2), wobei sich die Zahl jeweils auf das Kohlenstoffatom in der Molekülkette bezieht, an dem sich die erste Doppelbindung befindet. Zur Vereinfachung wird in der Literatur „ $\omega$ “ auch oft mit einem „n“ bezeichnet. Hierzu eine kurze Erklärung der bekannten Kurzformel:

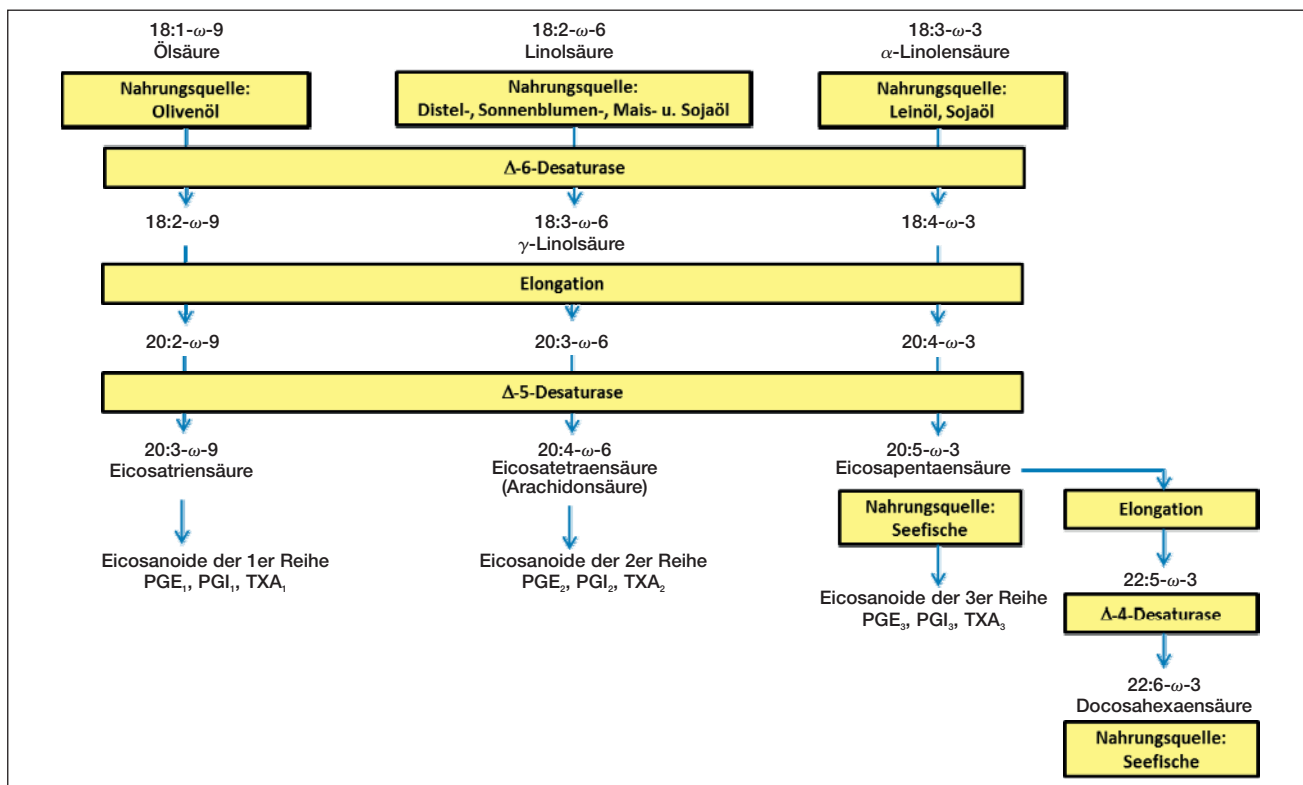
#### Kurzformel: XX:Y- $\omega$ -Z

XX = Anzahl Kohlenstoffatome

Y = Anzahl Doppelbindungen

$\omega$  = Omega

Z = Kohlenstoffatom mit der ersten Doppelbindung (gezählt vom Methylende her)



**Abbildung 2:** Natürliche Quellen der wichtigsten mehrfach ungesättigten Fettsäuren und deren Stoffwechsel (in Anlehnung an Singer): PGE = Prostaglandin-E, PGI = Prostacyclin-I, TXA = Thromboxan-A, Desaturase = Enzym zur Bildung einer weiteren Doppelbindung, Elongation = Verlängerung der Fettsäurekette um zwei weitere Kohlenstoffatome [4].

Beispiel:

**22:6- $\omega$ -3** = Omega-3-Fettsäure mit 22 Kohlenstoffatomen und 6 Doppelbindungen = **Docosahexaensäure**

Eine wesentliche Bedeutung von Arachidonsäure (AA) und Eicosapentaensäure (EPA) liegt in der fortgesetzten Metabolisierung der langkettigen ungesättigten Fettsäurederivate zu hochwirksamen Mediatoren, den **Eicosanoiden (Prostacycline, Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxane)**, die an zahlreichen physiologischen Abläufen im menschlichen Organismus beteiligt sind. Eicosanoide haben eine Bedeutung für die entzündlichen und immunologischen Prozesse und regulieren den Tonus der glatten Muskulatur, den Blutdruck, die Thrombozytenaggregation, die Artheroskleroseentwicklung, gastrointestinale, urogenitale und pulmonale Funktionen. Die Eicosanoide werden in vielen Geweben und Zellarten gebildet.

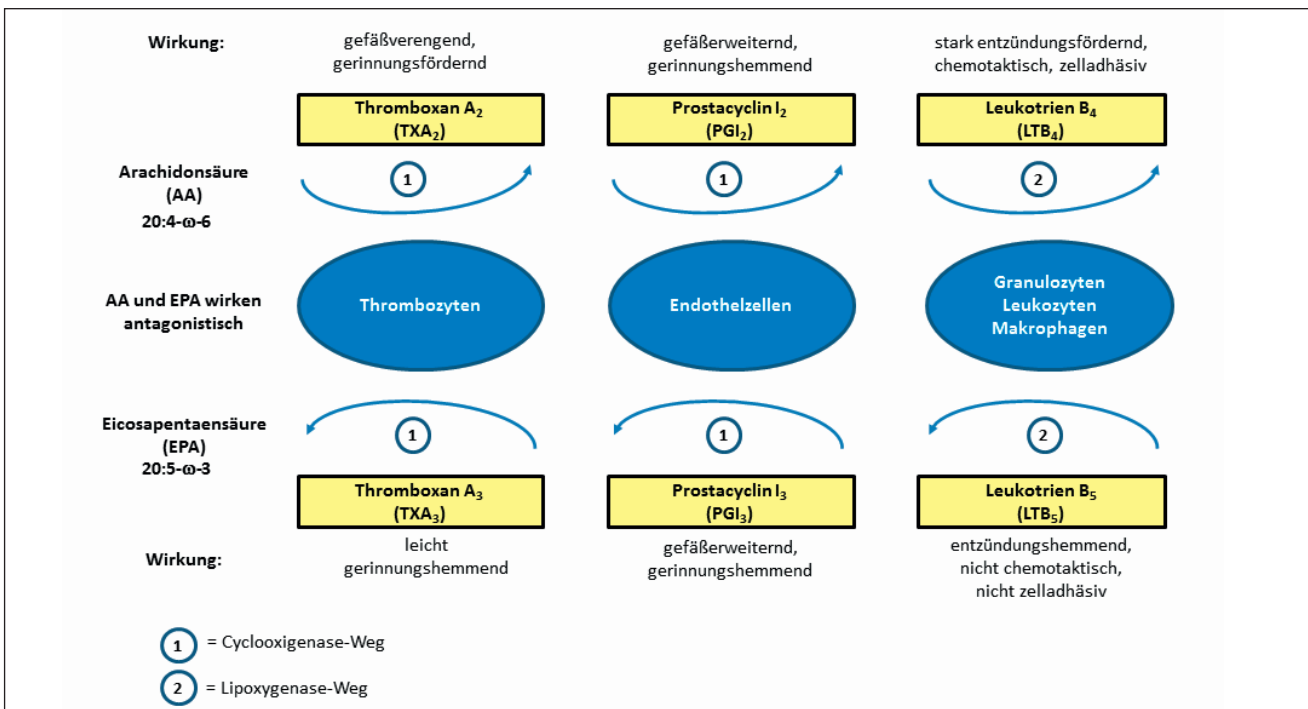
Die Synthese der Eicosanoide (Prostaglandine, Leukotriene, Thrombo-

xane) aus AA und EPA ist eine der wichtigsten Funktionen der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren. Die Stoffwechselprodukte aus EPA haben dann eine Doppelbindung mehr in ihrem Molekül. Es folgt eine **Metabolisierung über 2 Enzymsysteme: die Cyclooxygenase (COX) und Lipoxygenase (LOX)**, deren Produkte abhängig nach der jeweiligen Enzymausstattung und Zellart weiter metabolisiert werden und zu vielfältigen biologischen Wirkungen führen. Einen vereinfachten Überblick über die Fülle an Eicosanoiden und deren Wirkung ist am Beispiel einiger Blutzellen und Endothelzellen dargestellt (siehe Abbildung 3) [2].

### Bedeutung von Fettsäuren in der nutritiven Rheumatherapie

Eine optimale Ernährung kann die Rheumatherapie nebenwirkungsarm unterstützen. Wichtig sind dabei eine reduzierte Zufuhr an Arachidonsäure und eine erhöhte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren. Bereits im Jahr 1940 kamen Wissenschaftler diesem Zusammenhang

zwischen rheumatischen Erkrankungen und der Ernährung auf die Spur. Damals stellten sie fest, dass Grönlandeskimos sehr selten unter rheumatischen Erkrankungen leiden. Dies scheint hauptsächlich auf ihren hohen Verzehr an Fischen zurückzuführen zu sein. Es wird vermutet, dass Eskimos generell einen niedrigeren Arachidonsäurespiegel als andere Volksgruppen haben. Gleichzeitig wurde von Wissenschaftler festgestellt, dass Rheumapatienten positiv auf die Zufuhr von bestimmten Fischöl-Fettsäuren reagieren, von besonderer Bedeutung ist die Eicosapentaensäure (EPA). Sie ist in der Lage, die Umwandlung der Arachidonsäure (AA) in Entzündungsmediatoren zu unterdrücken und stattdessen die Bildung entzündungshemmender Stoffe zu fördern, d.h. sie kann dadurch die Entzündungsprozesse in den Gelenken abmildern. Diese besonders wirksame Eicosapentaensäure (EPA), kommt hauptsächlich in fettreichen Fischen wie Hering, Makrele und Thunfisch vor. Bei Rheuma ist demzufolge eine omega-3-fettsäurereiche Ernährung sehr vorteilhaft.

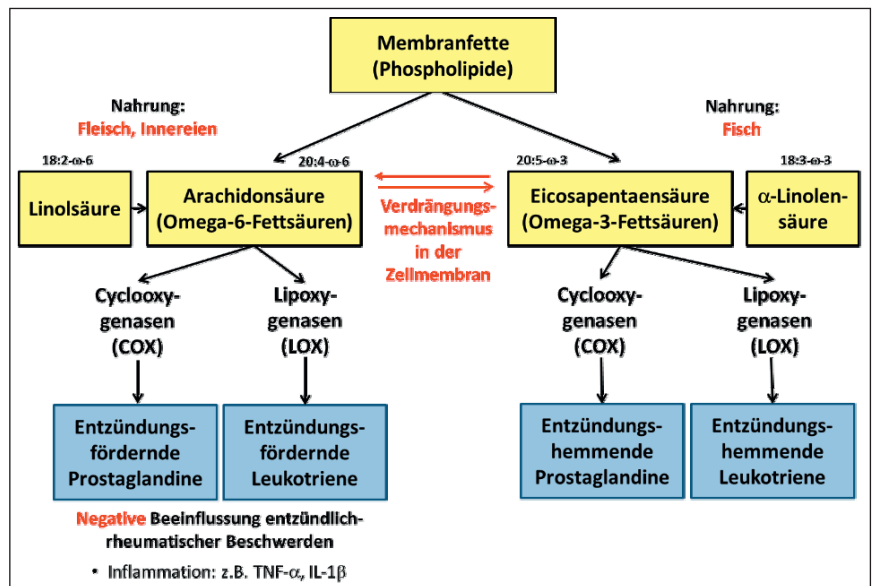


**Abbildung 3:** Vereinfachte Darstellung zur Bildung von Eicosanoiden aus Arachidonsäure und Eicosapentaensäure in verschiedenen Zelltypen und biologische Effekte der Intermediärprodukte (in Anlehnung an Metz) [1].

## Mechanismen zur Ausbalancierung des Fettsäuren-Pools

Omega-3-Fettsäuren behindern die Entstehung sowohl von entzündungsfördernden Prostaglandinen als auch von Leukotrienen, die mit den Prostaglandinen verwandt sind. Über die regelmäßige orale Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren können die erwünschten Effekte erzielt werden. Spürbare Auswirkungen sind allerdings erst nach einigen Wochen bis Monaten zu erwarten, **da die Fettsäuren-Pools im Organismus nur langsam ausgetauscht werden** und es entsprechend lang dauert, bis die Arachidonsäure durch Omega-3-Fettsäuren verdrängt wird.

Die Wirkungen der **langkettigen Omega-3-Fettsäuren** beruhen darauf, dass Eicosapentaensäure (EPA) die Umwandlung der Omega-6-Fettsäure Linolsäure in Arachidonsäure (AA) vermindert und mit Arachidonsäure um die zur Eicosanoidsynthese notwendigen Enzyme (Cyclooxygenasen, Lipoxygenasen) konkurriert, d.h. es liegt eine **sogenannte kompetitive Hemmung** vor. Die Omega-3-Fettsäure  $\alpha$ -Linolensäure weist im Vergleich zur Linolsäure die höchste Affinität zu den Unterarten der COX und LOX auf, die für die Synthese der entzündungshemmenden Eicosanoide verantwortlich sind. Man kann also **durch eine  $\alpha$ -linolensäurehaltige Kost den Umsatz von Arachidonsäure vermindern und die Synthese von EPA erhöhen**. Somit wird die Bildung der stark proinflammatorischen Mediatoren (Prostaglandine) reduziert und die Bildung solcher Eicosanoide, die Entzündungsvorgänge hemmen, gefördert. Da die Umwandlung von  $\alpha$ -Linolensäure zu Eicosapentaensäure (EPA) beziehungsweise Docosahexaensäure (DHA) nur sehr langsam abläuft, ist die Zufuhr von fettreichen Meerestischen beziehungsweise die langfristige Gabe von EPA und DHA zur Verschiebung des Gleichgewichtes von wesentlicher Bedeutung (siehe Abbildung 4) [7].



**Abbildung 4:** Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren und ihre antientzündlichen Wirkungen (in Anlehnung an Sears): IL-1 $\beta$  (Interleukin-1beta); TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor-alpha) [5].

Mittelkettige Fettsäuren (MCT) hingegen werden ungespalten aus dem Darm aufgenommen, direkt in die Leber transportiert und dort verstoffwechselt. Sie transportieren die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K in den Körper und tragen so zur Ernährung bei.

Das Verhältnis Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren bewegt sich in Deutschland im Durchschnitt bei 7:1 und in den meisten westlichen Industrieländern bei über 15:1. Bei einem Verhältnis von 15:1 dominiert in den Membranphospholipiden die Arachidonsäure (AA), wodurch die Synthese von proinflammatorischen Eicosanoiden überwiegt. Ein Mangel an Omega-3-Fetten in unserer Nahrung wird u.a. mit dem gehäufte Auftreten typischer Zivilisationskrankheiten wie Krebs, **rheumatoider Arthritis** und anderen entzündlichen Erkrankungen sowie Immunschwäche in Verbindung gebracht.

### Studien zu therapeutischen Effekten von Omega-3-Fettsäuren

Inzwischen liegen zahlreiche Interventionsstudien, Metaanalysen sowie verschiedene Übersichtsarbeiten vor, in denen die therapeutischen Effekte von omega-3-fettsäurereichen Regimes bei Patienten mit

rheumatoider Arthritis untersucht wurden [Literatur beim Autor erhältlich]. Die Mehrheit der vorliegenden Untersuchungen belegt die **positive ernährungsphysiologische Wirkung von Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Beschwerden**.

Überwiegend führte die Gabe von Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einer statistisch signifikanten Verbesserung klinischer Parameter wie Rückgang der Morgensteifigkeit und Schmerzintensität, Verringerung der Zahl druckempfindlicher Gelenke. Neben dem beschriebenen Arachidonsäureantagonismus modulieren Omega-3-Fettsäuren Entzündungsprozesse indirekt über die Zytokinsynthese. Da die Bildung von Zytokinen insbesondere durch Arachidonsäurederivate reguliert wird, resultiert die Verminderung von proinflammatorischen Eicosanoiden in einer **Hemmung der Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$** .

Überdies wurde in einigen Untersuchungen festgestellt, dass sich der Bedarf an nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) durch die Supplementierung mit Fischöl deutlich

verringert. In einer im Jahr 2008 publizierten Studie konnten z.B. fast 40% der Patienten mit rheumatoider Arthritis ihre tägliche NSAR-Einnahme durch Supplementierung von Fischlebertran mit 2,2 g Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) pro Tag um mehr als 30% reduzieren.

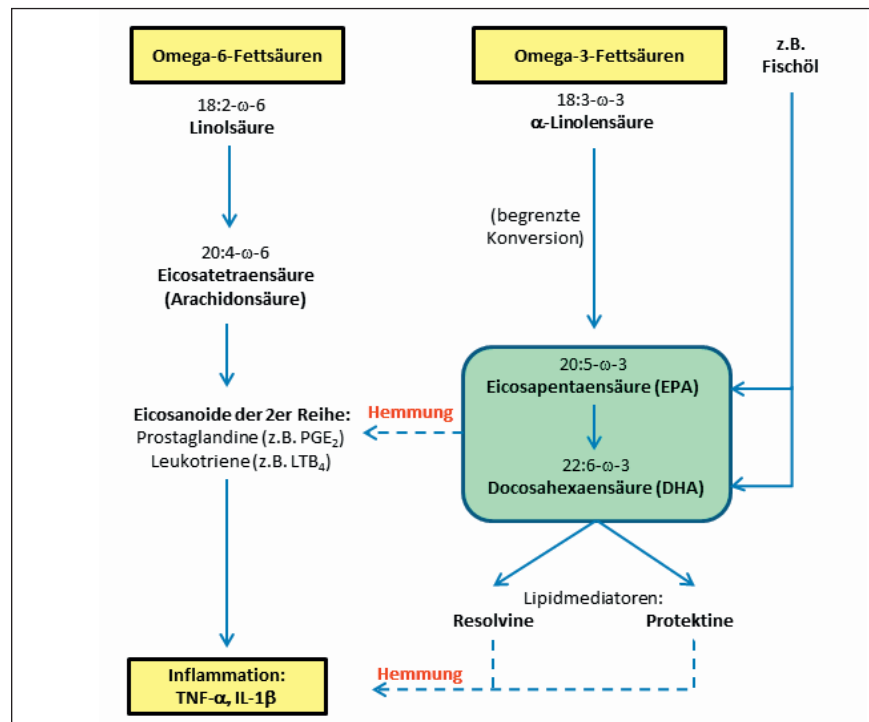
Eine Beeinflussung der Expression von Genen, die für Adhäsionsmoleküle und weitere inflammatorische Proteine (z.B. Cyclooxygenase-2) kodieren, durch Omega-3-Fettsäuren wird ebenfalls diskutiert.

In Summe bewirken Omega-3-Fettsäuren somit eine positive Beeinflussung von Entzündungsreaktionen und werden daher gemeinhin als „**antiinflammatorisch wirksam**“ bezeichnet.

### Forschungen zu Omega-3-Fettsäuren und die Rolle der neuen Lipidmediatoren

In den letzten Jahren hat sich der Fokus der Forschung auch auf die aus Omega-3-Fettsäuren entstehenden **Lipidmediatoren** gerichtet. Von Omega-3-Fettsäuren abgeleitete **Resolvine** wurden in den letzten Jahren ebenfalls im Labor von Charles Serhan identifiziert und scheinen an der Auflösung von Entzündungen (Resolution) beteiligt zu sein, d.h. der gesamte Entzündungsprozess wird durch ein Programm gesteuert, das auch bestimmt, wann die Entzündung endet. Docosahexaensäure (DHA) ist der Vorläufer einiger stark entzündungshemmender Mediatoren: **Resolvin D1 bis D6 und Neuroprotektin D1 sowie Protektin D1**. Die **Resolvine E1 und E2** leiten sich aus der Eicosapentaensäure (EPA) ab und zeigten in verschiedenen Kontexten eine starke entzündungshemmende Wirkung (siehe Abbildung 5) [Literaturliste beim Autor erhältlich].

**Resolvin D2** könnte sich zur Behandlung oder Vorbeugung von rheumatoider Arthritis eignen und



**Abbildung 5:** Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren und die Rolle der neuen Lipidmediatoren bei der Entzündungshemmung (in Anlehnung an Goldberg & Katz) [6].

auch die Basis für neue Therapien gegen weitere Erkrankungen sein, bei denen Entzündungen eine Rolle spielen. **Resolvin E1**, das ebenfalls im Körper aus Fischöl gebildet wird und antiinflammatorische Wirkungen besitzt, hemmt die Einwanderung von Entzündungszellen in das entzündlich veränderte Gewebe und außerdem die Bildung des Zytokins Interleukin 12 (IL-12).

War man früher der Ansicht, dass die Abheilung einer Entzündung eher ein passiver Prozess nach Beendigung eines proinflammatorischen Reizes war, so geht heute die Meinung immer mehr in die Richtung, dass es sich hierbei um einen aktiven Prozess handelt, an dem die Protektine und Resolvine einen großen Anteil haben. Klinische Studien zu den neuen Lipidmediatoren fehlen bisher jedoch noch.

### LIPISCOR® - Fischöl als Adjuvans bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Das Arzneimittel LIPISCOR®, Fischölmedikament der Firma SANUM-

Kehlbeck mit der Indikation „senkt den Blutfettspiegel“ ist aufgrund seiner hochreinen Qualität mit entsprechender Stabilität von Ökotest mit „sehr gut“ bewertet worden. Die Wirksamkeit ist wissenschaftlich geprüft.

Im Rahmen der Adjuvanstherapie verbessern Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl (EPA und DHA) nachhaltig den klinischen Status von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Wesentliche Nutzeffekte sind ein verminderter NSAR-Bedarf, eine Verringerung der Zahl schmerzhaft befallener Gelenke und eine Reduktion der Morgensteifigkeit. Der Einfluss auf das Gleichgewicht der Cyclooxygenase-/Lipoxygenase-Produkte ist von essentieller Bedeutung für den erzielbaren klinischen Effekt. **Eicosapentaensäure (EPA) senkt deutlich die proentzündlichen Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ .**

Darüber hinaus haben Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ein erhöhtes Risiko, zusätzlich an Herz-Kreislauf-Symptomen zu erkranken. Von Fischöl ist bekannt, dass es sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren



als auch die Symptome der RA verbessern kann. Die Forscher um Dr. Leslie G. Cleland vom Royal Adelaide Hospital (South Australia) haben drei Jahre lang die Effekte einer anti-entzündlich wirksamen Dosis von Fischöl auf die Herz-Kreislauf-Risikofaktoren bei Patienten mit früher RA und einer Standardtherapie mit Methotrexat (MTX) bzw. anderen Basistherapeutika untersucht.

Nach drei Jahren lag bei den Patienten mit Fischöl die Konzentration an Arachidonsäure in Thrombozyten (30%) und peripheren mononukleären Zellen (40%) niedriger als bei Patienten ohne Fischöl. Patienten unter Fischöl synthetisierten 35% weniger Serum-Thromboxan und 41% weniger Prostaglandin-E2 (nach Stimulation mit Lipopolysacchariden) im Vollblut. Bei diesen Patienten ging die Verwendung von NSAR um 75% zurück, bei den Patienten ohne Fischöl lag diese Reduktion bei 37%. Nur bei den Patienten unter Fischölsupplementierung wurde eine günstige Veränderung der Nüchtern-Serumlipide beobachtet. Nach drei Jahren war eine Remission bei den Verwendern von Fischöl häufiger (72%) als bei den Patienten, die kein Fischöl eingenommen hatten (31%).

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Inhaltsstoffe von Fischöl das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten durch Reduktion einer Reihe von proentzündlichen Mediatoren und einer Verbesserung des Lipidprofils vermindern.

### **LIPISCOR® - Multiple Einsatzmöglichkeiten von Fischöl**

Die LIPISCOR® Kapseln enthalten 500 mg Fischöl mit einem Anteil von 70 mg EPA und 50 mg DHA sowie Vitamin E als Oxidationschutz. Das Präparat bietet somit eine optimale Substitutionsmöglichkeit mit Omega-3-Fettsäuren.

Wie zuvor beschrieben, sind die beiden bedeutsamsten Omega-3-

Fettsäuren für den menschlichen Organismus die Eicopentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA), sie senken im Blut des Menschen den Triglyzeridspiegel erheblich. Als Ursache dafür gilt als gesichert, dass sie die Triglyzeridsynthese in der Leber und den Aufbau von VLDL stark vermindern. Außerdem setzen sie die Abgabe von VLDL aus der Leber ins Plasma herab. Beides zusammen führt zu einer Senkung des Triglyzerid-Spiegels im Blut. Gleichzeitig mit einer Senkung des LDL-Cholesterins im Blut kann ein Anstieg des HDL-Cholesterins festgestellt werden.

Es konnte ferner beobachtet werden, dass die Fließfähigkeit des Blutes durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren erhöht und die Flexibilität der Erythrozyten gesteigert wird. Beides führt zu dem Effekt, dass der Blutdruck sinkt und die Gefahr einer Verklumpung der Blutbestandteile und der Bildung arteriosklerotischer Plaques stark vermindert wird.

Insbesondere auch bei Niereninsuffizienz konnte in Untersuchungen bestätigt werden, dass sich bereits nach einer Woche Einnahmezeit stärkste Veränderungen in der Blutzusammensetzung zeigen. Zudem konnte in einer italienischen Studie gezeigt werden, dass die Überlebensrate nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall signifikant (> 20 %) gesteigert werden konnte unter einer Dosierung von 3 g Lachsöl/Tag.

Patienten mit chronischer Darmentzündung wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn konnten die Cortisondosis reduzieren und verzeichneten eine Gewichtszunahme. Ein weiteres Einsatzgebiet der essentiellen Fettsäuren sind dysmenorrhoeische Beschwerden in der Frauenheilkunde, wobei sich durch das Fischöl die Prostaglandinwerte normalisieren und somit eine schwächere Konstriktion der Uterusmuskulatur auftritt. Darüber hinaus wird eine Wirkung der Fettsäuren auch bei Diabetes, bei bestimmten For-

men des Asthma bronchiale und der Multiplen Sklerose diskutiert.

Die Dosierung von LIPISCOR® beträgt 10–20 Kapseln pro Tag. Dabei sollten zweimal täglich je 5–10 Kapseln eingenommen werden. LIPISCOR® soll unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit unmittelbar vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **Empfehlungen für eine arachidonsäurearme Ernährung bei rheumatoider Arthritis**

Eine Umstellung des Speiseplanes reicht üblicherweise nicht aus, die diätetischen Ziele zu erreichen. Zwar ist es möglich, mit einer Reduktion von Fleisch, Wurst und Butter und einer pflanzenbetonten Kost eine arachidonsäurearme Ernährung zu erreichen, jedoch ist **eine Zufuhr der notwendigen Mengen an Eicopentaensäure (EPA) nur sehr schwer realisierbar**. Da EPA in ausreichenden Mengen lediglich in Fisch und anderen Meerestieren enthalten ist, müssten beispielsweise täglich zwei Kilogramm Kabeljau, 600 Gramm Forelle oder 200 Gramm Lachs für eine EPA-reiche Kost verzehrt werden. Nur über eine Kombination aus Ernährungsumstellung und gleichzeitiger Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl ist eine positive Wirkung bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Beschwerden zu erreichen. Hier sind ein paar Beispiele, was bei einer arachidonsäurearmen Ernährung zu berücksichtigen ist:

- Ein bis zwei Fleischmahlzeiten pro Woche, bevorzugt Geflügel und fettarme Produkte, möglichst keine Innereien.
- Verzicht auf tierische Fette wie Butter und Schmalz. Geeignet sind stattdessen pflanzliche Öle und Fette mit einem hohen Gehalt an  $\alpha$ -Linolensäure wie Lein-, Walnuss-, Raps- und Sojaöl. Sie enthalten keine Arachidonsäure, dafür zusätzlich natürliches Vitamin E.



- Reichlich Obst und Gemüse. Pflanzliche Lebensmittel sind frei von Arachidonsäure, jedoch reich an Vitaminen und Mineralstoffen.
- Möglichst keine eihaltigen und damit arachidonsäurereichen Produkte wie Eiernudeln oder Kuchen. Ein pflanzlicher Ei-Ersatz aus Maisstärke und Lupinenmehl ist empfehlenswert.
- Zu empfehlen sind täglich Vollkornprodukte, Reis, Hülsenfrüchte und Kartoffeln (keine Pommes Frites oder Bratkartoffeln).
- Häufiger omega-3-fettsäurereiche Fischmahlzeiten essen.
- Täglich mindestens 2 Liter kalorienarme Getränke wie Mineralwasser, Tee und Gemüsesäfte.

### Zusammenfassung

Die Gesamtheit der bis dato vorliegenden Untersuchungen belegt unter Berücksichtigung physiologischer Plausibilität die positive ernährungsphysiologische Wirkung von Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Beschwerden

mit einem hohen Evidenzniveau. Überwiegend führt die Gabe von Fischöl zu einer Verbesserung klinischer Parameter. Darüber hinaus wirken Omega-3-Fettsäuren bei verschiedenen Begleiterkrankungen der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankungen, Atherosklerose) protektiv. Somit stellen Fischölezubereitungen, wie das LIPISCOR®, eine willkommene Bereicherung des therapeutischen Instrumentariums dar. □

### Verwendete Literatur

- [1] Metz, G.: Omega-3-Fettsäuren: eine Standortbestimmung zum Millennium. Stockdorf: Forum-Medizin-Verlagsgesellschaft, 2000.
- [2] Mönch, N.: Bestimmung der Fettsäureprofile im Serum und in den Erythrocytenmembranen bei erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie im Vergleich zu Stoffwechselgesunden; Untersuchung zum Risiko frühzeitiger Blutgefäßveränderungen. Promotion Charité - Universitätsmedizin Berlin, 26.01.2009.

[3] Mutschler, E., et al., Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2008.

[4] Singer, P.: Fischöl und Herz-Kreislauf-Krankheiten: Natur- und Ganzheitsmedizin, F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 1990.

[5] Sears, Barry: Omega Rx Zone: The Miracle of the New High-Dose Fish Oil, Publisher Avon, December 2004.

[6] Goldberg, R.J., Katz, J.: A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. Pain 129, 2007: 210-223.

[7] Schnurr, C.: Ernährungsstudie an Patienten mit rheumatoider Arthritis: Effizienz der  $\alpha$ -Linolensäurezufuhr, die mit Fischölkapseln erreichten Spiegel der Eicosapentaensäure aufrecht zu erhalten. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2009.

Ein vollständiges Literaturverzeichnis ist beim Autor erhältlich.