



Ist Fischöl ein „omnipotenter“ Wirkstoff?

Ein breites Wirkungsspektrum ist gegeben

von Dr. Wolfgang Rothe

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 46/1999, Seite 22 - 29

Einleitung

In mehreren Aufsätzen der SANUM-Post wurde die Wirkung von n-3-Fettsäuren des Fischöls bei der Behandlung der unterschiedlichsten Erkrankungen beschrieben und begründet. Ist Fischöl danach so etwas wie eine „Wunderdroge“? Seit Beginn der Heilkunde hat es immer wieder solche „Wunderdrogen“ gegeben, deren Wirksamkeit bei genauerer Nachprüfung allerdings meist nicht belegt werden konnte.

Andererseits gibt es auch Wirkstoffe, bei denen immer neue Effekte entdeckt wurden, vor deren Bedeutung die ursprünglich entdeckten Wirkungen sogar in den Hintergrund treten. Zu dieser Gruppe zählt z.B. die Acetylsalicylsäure. Sie wurde ursprünglich als Antirheumatikum/Antiphlogistikum entwickelt. Später entdeckte man ihre gerinnungshemmende Funktion und noch später ihre Wirkung als Prophylaktikum für Kolonkarzinome. Es stellte sich heraus, daß alle diese Wirkungen über die Beeinflussung von Mediatoren, insbesondere der Hemmung der Prostaglandinsynthese, zustande kam. Das breite Wirkungsspektrum läßt sich also auf ein gemeinsames pharmakologisches Prinzip zurückführen. Eine analoge Situation finden wir bei den n-3-Fettsäuren.

Ein Ziel dieses Reviewartikels besteht darin, anhand des Metabolismus der n-3-Fettsäuren aufzuzeigen, durch welche Änderungen in den Mustern der Mediatoren die entsprechenden therapeutischen Effekte zustande kommen. Dabei muß natürlich berücksichtigt werden, daß die

Forschungen auf diesen Gebieten im Fluß sind und es sich hier nur um eine aktuelle Momentaufnahme handeln kann.

Ein wesentliches Ziel jeder wissenschaftlichen Forschung besteht darin, Einzelergebnisse auf übergeordnete Prinzipien zurückzuführen, sie darin einzuordnen und auf diese Weise zu erklären. Dieses Vorgehen erwies sich auch bei der Erklärung der vielfältigen Wirkungen von n-3-Fettsäuren als fruchtbar und führte zu einer einleuchtenden Theorie mit großer Erklärungskraft.

Fettsäuren spielen als Strukturbestandteil von biologischen Membranen seit Beginn der Evolution eine zentrale Rolle. Durch die Ausbildung von Membranen gelang es biologischen Systemen zum ersten Mal, eine Individualität zu entwickeln. Später mußten alle Kommunikationsvorgänge zwischen verschiedenen Zellen zwangsläufig über Membranveränderungen ablaufen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß abgewandelte Membranbausteine sich zu den wichtigsten Mediatoren entwickelten.

Ob es sich nun um die Wirkungsweise der Prostaglandine oder Leukotriene handelt oder um den Stoffwechsel der Lipoproteine im Zusammenhang mit der regelrechten Entwicklung des Membransystems des menschlichen Gehirns, stets spielt das Fettsäuremuster der Nahrung als Fundus der Ausgangsstoffe eine entscheidende Rolle. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind also unverzichtbare Bausteine wichtiger biologisch aktiver Substanzen, der Ge-

webshormone oder Mediatoren ebenso wie der Membranstrukturen selbst.

Strukturmerkmale und Metabolismus der n-3-Fettsäuren

Die n-3-Fettsäuren zeichnen sich durch cis-Doppelbindungen aus, die bereits am dritten Kohlenstoffatom, vom Methylende des Moleküls an gezählt, beginnen (Linolensäuretyp). Sie unterscheiden sich dadurch von den n-6-Fettsäuren, bei denen diese erst am sechsten Kohlenstoffatom der Kette beginnen (Linolsäuretyp).

Tierische Organismen sind im Gegensatz zu den Pflanzen nicht in der Lage, diese spezifischen Grundstrukturen aufzubauen oder ineinander umzuwandeln. Deshalb müssen diese beiden Fettsäuretypen auch metabolisch als zwei streng getrennte Gruppen betrachtet werden. Eine Kettenverlängerung einschließlich der Einführung neuer Doppelbindungen ist jedoch in allen Organismen möglich.

Wie Bild 1 zeigt, können aus Linolensäure bzw. aus Linolsäure enzymatisch durch abwechselnde Desaturierung und Elongation die höheren Glieder beider Substanzklassen aufgebaut werden. Dabei können neue Doppelbindungen nur in Richtung auf das Carboxylende des Moleküls eingeführt werden. Auch die Kettenverlängerung erfolgt nur carboxylwärts. Die Dehydrierung erfolgt zwischen den C-Atomen 6 und 7 der C-18-Verbindungen, zwischen den C-Atomen 5 und 6 bei den C-20-Säuren und den C-Atomen 4 und 5 bei den C-22-Säuren und ist Ausdruck der

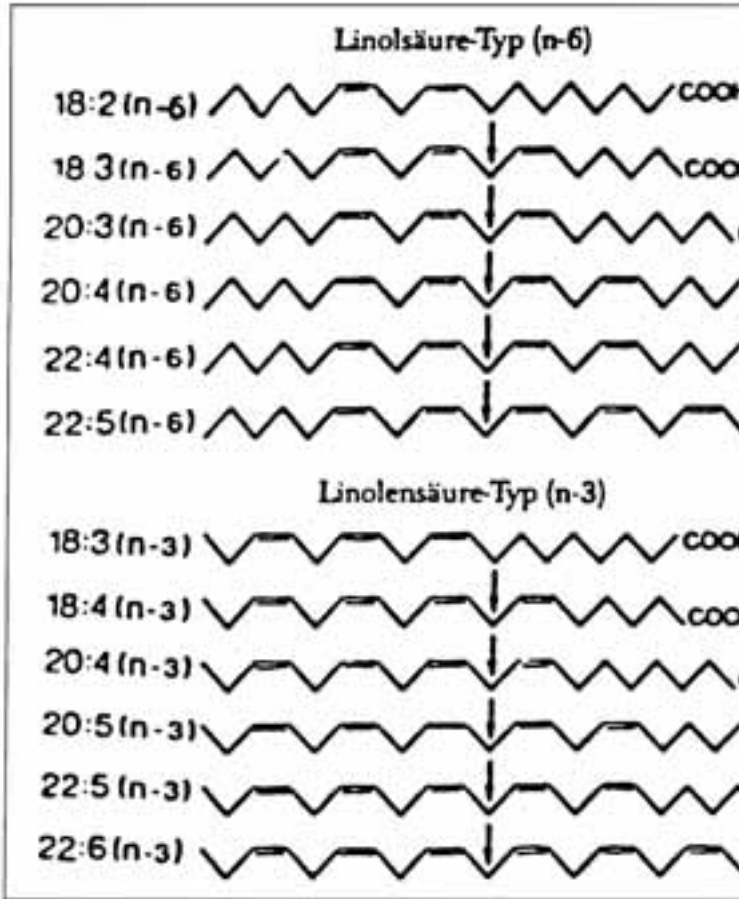


Bild 1: Fettsäuren vom Linolsäuretyp (n-6) und vom Linolensäuretyp (n-3) und deren Dehydrierungs- und Kettenverlängerungstypen

Aktivität von Δ -6-, Δ -5- und Δ -4-Desaturasen.

In den Fettsäuremustern der Pflanzen hat bei der Synthese mehrfach ungesättigter Fettsäuren während der Evolution offensichtlich eine teilweise Spezialisierung stattgefunden. Während bei den entwicklungs geschichtlich älteren Algen, z.B. des Phytoplanktons, den Moosen und Farnen ein wesentlich höherer Anteil von n-3-Fettsäuren vorliegt, das Verhältnis n-3/n-6 also „ausgeglichener“ ist, bevorzugen die höheren Blütenpflanzen (Mais, Sonnenblume, Soja und Weizen) allgemein die n-6-Fettsäuren (Linolsäure 18:2 (n-6)), obwohl es hier auch Öle mit einem ausgesprochen hohen Anteil an n-3-Fettsäuren z.B. der Linolensäure 18:3 (n-3) gibt, wie z.B. beim Sojaöl, Rapsöl und Leinöl.

Die n-3-Fettsäuren des Phytoplanktons (Algen) bilden die Grundlage der Nahrungskette der Fische. Aus ihnen entstehen dort durch Dehydrierung und/oder Kettenverlängerung weitere Fettsäuren. Hier dominieren die längeren Glieder der n-3-Fettsäuren, die Eicosapentaensäure 20:5 (n-3), die Docosapentaensäure 22:5 (n-3) und die Docosahexaensäure 22:6 (n-3).

Theoretisch könnte man versucht sein, diese langkettigen n-3-Fettsäuren durch kürzere pflanzliche n-3-Fettsäuren zu ersetzen. Experimentelle Ergebnisse zeigen jedoch, daß die Umwandlung der Linolensäure in Eicosapentaensäure (EPA) so langsam verläuft, daß sehr große Mengen, etwa die zehnfache Menge dieser Fettsäure, bezogen auf EPA zugeführt werden müßte, um den gleichen therapeutisch ausreichenden Effekt zu erzielen. Diese unakzeptable

bel großen Mengen verbieten einen therapeutischen Einsatz von Leinöl aus Gründen der Compliance.

Wirkmechanismen der n-3-Fettsäuren

Die pharmakologische Wirkung der n-3-Fettsäuren soll im folgenden durch einen Vergleich mit der Wirkung echter Arzneistoffe erläutert werden:

Wie Bild 2 zeigt, wirken Antiphlogistika hemmend auf die Prostaglandinsynthese. Während die Glucocorticoide die Phospholipase A_2 hemmen, also auf einer frühen Stufe in das Geschehen eingreifen, blockieren die nichtsteroidalen Antiphlogistika (z.B. ASS) das Cyclooxygenasesystem, durch das Arachidonsäure und andere ungesättigte C20-Säuren, sogenannte Eicosaensäuren (eicosa oder icoso = griechisch: zwanzig) in cyclische Endoperoxide umgewandelt werden. Aus den Eicosaensäuren werden beispielsweise die Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene, Hydroxyfettsäuren und Lipoxine synthetisiert, die man unter dem Oberbegriff Eicosanoide zusammenfaßt (Bild 2).

Solche Eicosanoide werden fast überall im Körper aus lokal freigesetzten Membranfettsäuren gebildet. Schon in winzigen Konzentrationen sind sie biologisch hochwirksam. Sie müssen ständig synthetisiert werden, weil sie nicht gespeichert werden können. Zu ihnen zählen die Prostaglandine, die Prostacycline und die Thromboxane. Alle Mediatoren wirken modulierend auf zahlreiche Funktionen - von der Allergie und Atherogenese über Thrombogenese bis zur Zellproliferation. Prostaglandine sind Mediatoren, die Entzündungsprozesse, Schmerzempfindungen und Fiebererscheinungen stimulieren.

Diese nachteiligen Effekte können nicht nur durch die erwähnten Pharmaka wie Corticosteroide und Prostaglandinsynthetasehemmstoffe



verhindert werden, sondern auch dadurch, daß man Arachidonsäure (C20:4 n-6) durch analoge Fettsäuren z.B. durch EPA (C20:5 n-3) von den Enzymsystemen verdrängt. Dann entstehen nach den gleichen Mechanismen aus den n-3-Fettsäuren andere Mediatoren, die weniger aggressive Eigenschaften haben als die aus n-6 hervorgegangenen. Dies ist in Bild 3 zusammengefaßt.

Ohne EPA-Zufuhr entstehen die cyclischen Peroxide der Arachidonsäure und daraus die in Bild 3 aufgeführten Mediatoren, wie die entzündungsfördernden Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$, und (in den Thrombozyten) das aggregationsfördernde TXA_2 , das zur Vasokonstriktion führt. Nach verstärkter Zufuhr von n-3-Fettsäuren, vor allem EPA, werden statt dieser problematischen Mediatoren die weniger entzündungsfördernden Prostaglandine PGE_3 und $PGF_{3\alpha}$ gebildet. Analog dazu entstehen Thromboxan TXA_3 , das weniger aggregationsfördernd ist, und PGI_3 , das die Aggregation stärker hemmt als PGI_2 .

Wie aus Bild 3 gleichfalls hervorgeht, kann Arachidonsäure durch ein weiteres Enzymsystem, den sogenannten Lipoxygenaseweg (Bild 2) in die Leukotriene LTB_4 und LTC_4 verwandelt werden, die ebenfalls äußerst wirksame Entzündungsmediatoren sind. Dieser Weg läßt sich durch Prostaglandinsynthetasehemmstoffe nicht beeinflussen. Eine EPA-Zufuhr führt jedoch dazu, daß weniger Leukotriene LTB_4 und LTC_4 entstehen und statt dessen die weniger aktiven Leukotriene LTB_5 und LTC_5 gebildet werden.

Durch eine EPA-Zufuhr ist es also möglich, das gesamte Spektrum der Mediatoren entscheidend in dem Sinne zu verändern, daß die krankheitsverstärkenden Mediatoren zurückgedrängt werden und die Bildung heilungsfördernder Eicosanoide gefördert wird. Aufgrund der oben dargelegten Zusammenhänge erscheint es auf den ersten Blick sehr erstaunlich, daß die Bildung prodiatoren anschein fall“ ist.

Zur Erklärung dieses Phänomens gibt es jedoch eine sehr plausible Theorie: Es ist belegt, daß sich die Urmenschen fettarm ernährten und der Fettanteil ihrer Nahrung relativ reich an n-3-Fettsäuren war. Es gibt viele Hinweise darauf, daß der Lebensraum unserer Vorfahren in besonderem Maße auch Gewässer umfaßte. Dafür spricht neben unserer noch heute ausgeprägten Affinität zum Wasser unter anderem die stark reduzierte Behaarung und vor allem die Fähigkeit, den Luftstrom der Atmung willkürlich regulieren zu können, eine Voraussetzung für Schwimmen und Tauchen - aber möglicherweise auch die Basis für die Entwicklung einer differenzierten Sprache.

Während dieser relativ langen Evolutionsperiode dürfte sich der humane Stoffwechsel an eine entsprechend geprägte Kost mit relativ vielen n-3-Fettsäuren adaptiert haben. Der Beginn des Ackerbaus markierte eine

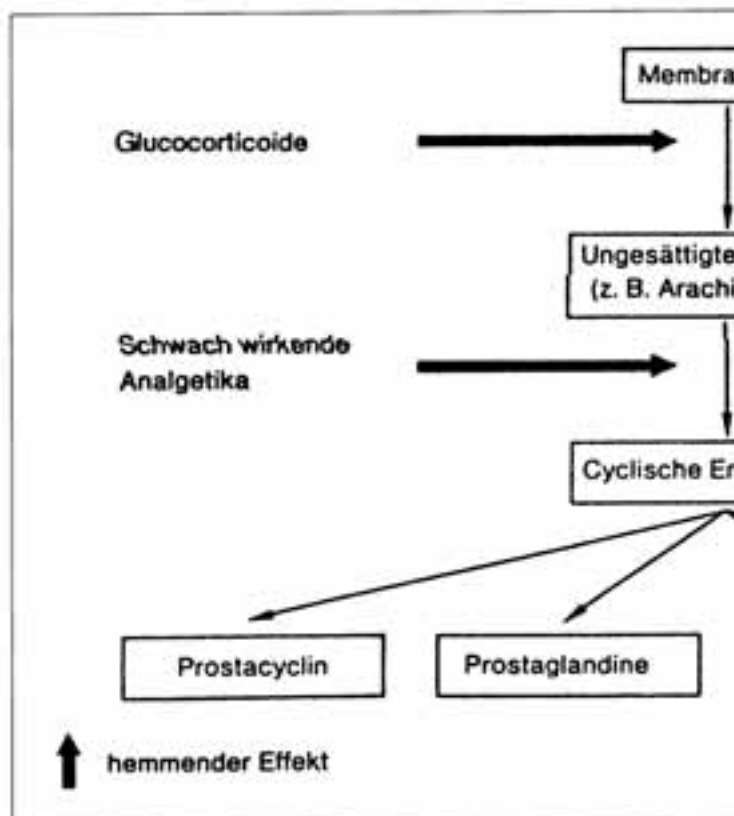


Bild 2



n-6-Fettsäuren. Seit dieser Zeit entspricht unsere Ernährung nicht mehr den ursprünglichen Anforderungen, die unserem Stoffwechsel aber noch immer zugrunde liegen.

Weil also in unserer „modernen Kost“ die n-6-Fettsäuren überwiegen, dominieren die n-6-Eicosanoide aus Arachidonsäure, darunter in den Thrombozyten das aggregationsfördernde und vasokonstriktorische Thromboxan TXA_2 ; im Gefäßendothel dessen Antagonist, das vasodilatatorische Prostazyklin (PGI_2); in den Granulozyten, Monozyten und Makrophagen das chemotaktische und entzündungsfördernde Leukotrien LTD_4 .

Ihre Ausgangssubstanzen, die n-6-Fettsäuren, kommen bevorzugt in Weizenkeimen, Pflanzenölen und sogenannten „Diätmargarinen“ vor. Wegen des vasodilatatorischen Prostazyklins (PGI_2), dem einzigen positiven Effekt (den das von der EPA abgeleitete PGI_3 in verstärktem Maße ebenfalls auch aufweist), gelten die-

se Pflanzenfette als „gesund“.

Im Zusammenhang mit der veränderten Nahrung, die eine geringere Zufuhr an n-3-Fettsäuren bewahrt, wird die Wirkung von n-6-Fettsäuren bewahrt. Er kennzeichnet hier am besten die veränderte Nahrung, die eine geringere Zufuhr an n-3-Fettsäuren bewahrt, wird die Wirkung von n-6-Fettsäuren bewahrt.

Allgemeine Wirkungen von n-6-Fettsäuren auf Membranen

Jede Membran besteht aus Phospholipiddoppeln, die in die Cholesterin- und Proteine, Glycoproteine, Lipiddoppelschicht eingebettet sind. Die Lipiddoppelschicht wird durch die Lipidzusammensetzung und die Lipidzusammensetzung der Membran sowohl nach innen als auch nach außen ab-

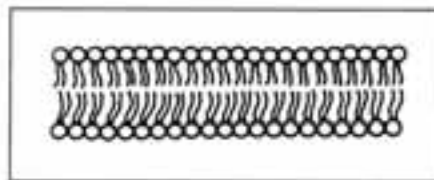


Bild 4: Doppelschichtmembran.

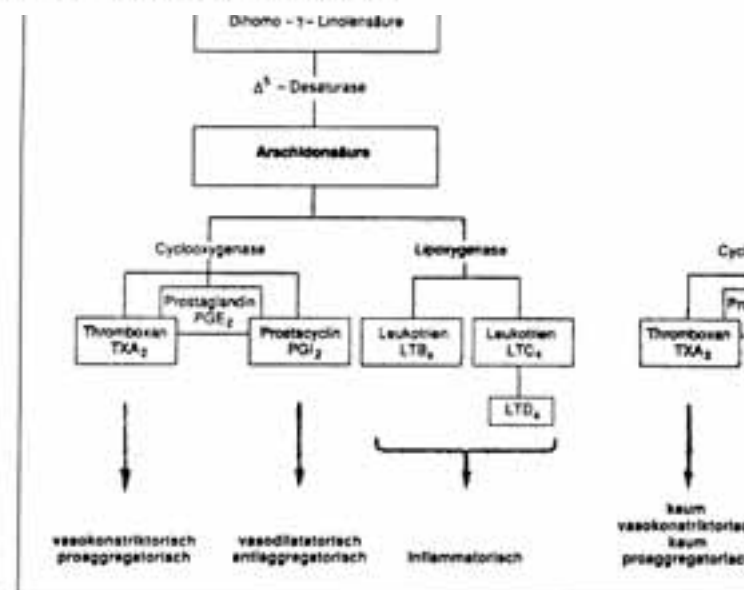


Bild 3: Stoffwechselwege der Eicosanoide der n-3- und n-6-Fettsäuren.



des Blutes, was in einer verminderten Blutviskosität zum Ausdruck kommt [2]. Therapeutische Konsequenzen könnten sich daraus für Diabetiker ergeben, bei denen nach n-3-Fettsäurezufuhr ebenfalls eine erhöhte Membranfluidität festgestellt wurde. Dadurch verbesserten sich die Transportaktivitäten, die Permeabilität und andere wichtige Membranfunktionen.

Das Gehirn enthält besonders viele Membranlipide. Es ist daher leicht einzusehen, daß ein ausgewogenes Angebot aller vorkommenden Fettsäuren für eine ungestörte Entwicklung hier besonders wichtig ist. Für den Wachstumsschub des ZNS zwischen der 24. und der 40. Schwangerschaftswoche (in dieser Zeit findet eine Gewichtszunahme von 75 auf 400 Gramm statt [12]) benötigt der Fötus ein möglichst breit gefächertes Sortiment langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren zur Synthese von Struktur- und Funktionslipiden, die vom mütterlichen Organismus über die Plazenta bereitgestellt werden müssen.

Bei Frühgeborenen, die üblicherweise über keine ausreichende endogene Synthese dieser Fettsäuren verfügen, fällt die Konzentration von Arachidon- und Docosahexaensäure im Plasma und Gehirngewebe schnell ab, wenn sie nicht gestillt werden und statt dessen kommerzielle Milchzubereitungen erhalten. Es kann dann zu funktionellen Beeinträchtigungen insbesondere der psychomotorischen und visuellen Entwicklung kommen. Ein Zusatz von Fischöl oder Docosahexaensäure zu derartigen Milchmischungen kann jedoch eine Normalisierung des Fettsäurestatus und der mentalen Entwicklung bewirken, wie eine entsprechende Interventionsstudie zeigte.

Im Alter von einem Jahr zeigten die Kinder des Kollektivs, das mit einer durch n-3-Fettsäuren angereicherten Nahrung ernährt wurde, eine deutlich bessere Lernfähigkeit. Auch die

Sehschärfe dieser Kinder war gegenüber der Vergleichsgruppe verbessert und korrelierte mit dem Docosahexaensäurespiegel. Seit 1991 wird zusätzlich auch eine Anreicherung der Säuglingsmilch mit diesen essentiellen langkettigen Fettsäuren bei Frühgeborenen offiziell empfohlen [12].

Herleitung der verschiedenen Wirkungen auf der Basis biochemischer Effekte

Auf der Basis dieser Grundlagen läßt sich bereits eine Vielzahl der „Wirkungen“ einer fischölreichen Ernährung erklären. Die Behandlung entzündlicher Erkrankungen geht auf diese beschriebene verminderte Bildung entzündungsfördernder Mediatoren zurück.

Fischöl als Adjuvans bei der Behandlung der Psoriasis

Epidemiologische Untersuchungen ergaben, daß die Psoriasis bei Europäern zwanzigmal häufiger auftritt als bei Eskimos [11, 13]. Bei denen ist das Verhältnis der n-3- zu den n-6-Fettsäuren stark zugunsten der ersteren verschoben. Das spiegelt sich in der Zusammensetzung der Blut- und Gewebslipide wider.

In psoriatischen Herden ist die Konzentration von Arachidonsäure und den von ihr abgeleiteten Mediatoren stark erhöht [3]. Enzympräparationen aus psoriatischem Gewebe zeigen eine verstärkte Synthese von 12-HETE und LTB_4 aus Arachidonsäure [26]. Eine zweimonatige Fischölzufuhr führt zu einer kompetitiven Verminderung der Lipoxygenierung der Arachidonsäure.

Umgekehrt führen intrakutane Injektionen von Produkten der 5-Lipoxygenase (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 und LTE_4) in der normalen Haut zu Entzündungsreaktionen, wie Erythem und Infiltration von neutrophilen Leukozyten [21]. Auch die lokale Applikation von LTB_4 auf die normale Haut in Konzentrationen, wie sie in psoriatischen Herden nachgewiesen wur-

den, führte zu intraepidermalen Mikroabszessen, die einem charakteristisch histologischen Psoriasisbefund gleichen [3].

Folgerichtig müßten Substanzen, die den um das Substrat Arachidonsäure konkurrierenden Cyclooxygenaseweg blockieren, den Anteil der über den Lipoxygenaseweg (s. Bild 3) gebildeten entzündungsfördernden Mediatoren verstärken und dadurch zu einer Verschlechterung von Psoriasis-symptomen führen, sofern ausschließlich n-6-Fettsäuren zugeführt werden. Tatsächlich wurde bei Patienten, die gleichzeitig mit dem Cyclooxygenasehemmstoff Indometacin behandelt wurden, eine Aggravierung des Krankheitsverlaufes beobachtet. Pathogenese und Therapie der Psoriasis können auf dieser Basis also zwanglos erklärt werden. Wie zahlreiche klinische Studien zeigen, kann Fischöl daher als Ergänzung zu den etablierten Behandlungsformen der Schuppenflechte eingesetzt werden. Offensichtlich wird insbesondere die entzündliche Komponente der Psoriasis gehemmt.

Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Bei verstärkter Zufuhr von EPA (20:5 n-6) durch Fischöl verdrängt diese Fettsäure die Arachidonsäure (20:4 n-6) als „normales“ Substrat vom Bindungszentrum der Cyclooxygenase und der 5-Lipoxygenase. Als Folge davon wird also bei Zufuhr von Fischöl die Bildung der entzündungsfördernden aggressiven Prostaglandine und des Mediators LTB_4 aus Arachidonsäure gehemmt. Gleichzeitig werden in der konkurrierenden Reaktion weniger aggressive Prostaglandine und Leukotrien LTB_5 aus EPA gebildet. Das führt zum Absinken der Konzentration des LTB_4 im peripheren Blut [9].

Das aus EPA gebildete Leukotrien LTB_5 hat viel geringere chemotaktische Eigenschaften und wirkt infolgedessen weniger proinflammato-



risch [22]. n-3-Fettsäuren sind darüber hinaus in der Lage, die Konzentration freier Radikale in aktivierten Granulozyten [24] zu senken.

Die in klinischen Studien belegte Wirkung von Fischöl bei rheumatischen Erkrankungen ist auf diese Effekte zurückzuführen. Zusätzlich wurde inzwischen ein weiterer Wirkmechanismus aufgeklärt: Interleukine sind lokal wirkende Protein-hormone, die die Proliferation anregen. Interleukin-1 wird z.B. von Makrophagen gebildet und stimuliert nicht nur T-Lymphozyten, sondern aktiviert auch andere Effektorzellen. Diese koordinierte Reaktion des Organismus wird als „Akute-Phase-Antwort“ bezeichnet und bewirkt unter anderem einen Anstieg der Biosynthese von ca. 30 Plasmaproteinen in der Leber, der u.a. zu einer erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit führt.

Wirksamkeit bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Inzwischen wurde auch nach einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multicenterstudie, die 24 Patienten umfaßte, über Erfolge einer Fischöltherapie bei Colitis ulcerosa berichtet. Die Krankheit manifestierte sich bei allen Patienten in Diarrhoe und rektalen Entzündungszeichen. Zusätzlich zu einer Behandlung mit Prednison und Sulfasalazin erhielten die Patienten Fischölkapseln (3,24 g Eicosapentaensäure + 2,14 g Docosahexaensäure). Die Crossover-Studie umfaßte zwei viermonatige Behandlungsperioden (Fischöl und Plazebo), die durch eine einmonatige Washoutphase voneinander getrennt waren. Es wurden folgende Kriterien untersucht: Allgemeine Symptome, Sigmoidoskopie mit Rektalbiopsie, Prostaglandin-E₂- und Leukotrien-B₄-Spiegel im Rektaldialysat.

Nach der viermonatigen Fischölbehandlung ergaben sich signifikant niedrigere Leukotrien-B₄-Spiegel im Rektaldialysat, eine signifikante Ver-

besserung des akuten und gesamten histologischen Index sowie eine signifikante Gewichtszunahme, während in der Plazebophase keine dieser Variablen eine signifikante Veränderung zeigte. Bei den Patienten, die gleichzeitig mit Prednison behandelt wurden, konnte die Prednison-dosis während der Fischölperiode durchschnittlich von 12,9 auf 6,1 mg/die gesenkt werden, in der Plazeboperiode dagegen mußte sie von 10,4 auf 12,9 mg/Tag erhöht werden [23]. Auch bei der Behandlung des Morbus Crohn gibt es entsprechend vielversprechende Ergebnisse [1].

Indirekte Wirkungen durch veränderte Eicosanoidmuster

Eine Verzögerung der Entstehung von Kolonkarzinomen kann als indirekte Wirkung angesehen werden, denn inzwischen scheint sich herauszustellen, daß n-3-Fettsäuren auch die Proliferation entarteter Zellen verzögern können [4, 15]. Ausgangspunkt grundlegender Untersuchungen war die Beobachtung, daß Patienten, die viele Jahre lang - etwa im Rahmen einer Rheumatherapie - regelmäßig prostaglandinsynthetasehemmende Antiphlogistika erhielten, nur halb so häufig an Darmkrebs erkrankten wie die Normalbevölkerung.

Die neuen Erkenntnisse über die Funktion der Cyclooxygenase erklären die beobachtete tumorhemmende Wirkung. Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antirheumatika wirken entzündungshemmend, weil sie die Cyclooxygenase inhibieren. Sie unterdrücken also die Aktivität des Enzyms, das bei Darmpolypen die Entartung fördert. Inzwischen ist es gelungen, die molekularen Vorgänge bei der Zellentartung im Zusammenhang mit einer erblichen Veranlagung für Darmkrebs aufzuklären.

Es ist bekannt, daß bei Patienten mit familiärer Veranlagung für adenomatöse Polyposis (FAP), die sich durch zahlreiche zunächst gutartige Wu-

cherungen an der Darmwand manifestiert, einige dieser Polypen im Laufe der Jahre zunächst schneller wachsen und schließlich zu Carcinomen entarten können. Bei diesen Patienten ist das APC-Gen (adenomatous polyposis coli) verstimmt. Dieser DNS-Schaden führt zwar nicht zwangsläufig zur Zellentartung; die Patienten erkranken aber statistisch betrachtet weit häufiger an Darmkrebs als die Normalbevölkerung. Wird in einer dieser Polypenzellen auch das zweite Allel der diploiden Zellkerne durch eine (zufällige) Mutation zerstört, fällt auch die Funktion dieses Gens aus und die Zellentartung beginnt. Ähnliche Vorgänge spielen sich auch in geringerem Umfang, aber prinzipiell gleichartig, bei der Entstehung aller Formen des Darmkrebses ab.

Im Tierversuch konnte nun gezeigt werden [6, 14], daß eine der ersten Veränderungen in den noch gutartigen Polypen in einer gesteigerten Biosynthese des an der Prostaglandinsynthese beteiligten Enzyms Cyclooxygenase-2 (Cox-2) besteht. Dieses Enzym katalysiert den zweiten Schritt der Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen (siehe Bild 3). Japanischen Wissenschaftlern [14] gelang es, Mäuse zu züchten, bei denen sowohl eines der beiden APC-Gene verstimmt war als auch die Erbanlage für die Cyclooxygenase-2. Bei reinerbigen Exemplaren mit dem letzteren Gendefekt war eine regelrechte Proteinbiosynthese der Cyclooxygenase-2 also nicht mehr möglich.

Als Folge der fehlenden Cyclooxygenase-2-Gene und daraus folgend eines Fehlens des Enzyms selbst ging die Zahl der Darmpolypen überraschenderweise deutlich zurück. Ferner waren die Wucherungen der gutartigen Polypen viel weniger ausgeprägt und die Polypen blieben kleiner. Derselbe Antitumoreffekt ließ sich auch erzielen, wenn man bei Tieren mit intakten Genen die Aktivi-



tät des Enzyms Cyclooxygenase durch die Gabe entsprechender Hemmstoffe reduzierte. Damit war der kausale Zusammenhang von Cyclooxygenase-2-Aktivität und aggressiven Mediatoren einerseits und Tumorstadium andererseits nachgewiesen.

Einsatzmöglichkeiten von Fischöl in der Frauenheilkunde

Auf der Basis eines veränderten Eicosanoidprofils beruht offensichtlich auch die Wirksamkeit von Fischölen bei der Behandlung dysmenorrhöischer Beschwerden. Ein Ansatzpunkt ist die Tatsache, daß aus n-3-Fettsäuren hervorgegangene Prostaglandine eine stärkere vasodilatatorische, aber eine schwächere kontriktorische Wirkung haben als die aus n-6-Fettsäuren synthetisierten.

Diese zunächst rein theoretisch begründeten Annahmen scheinen sich in klinischen Untersuchungen zu bestätigen: Unter einer Fischdiät besserten sich bei Patientinnen mit schwerer und therapieresistenter Dysmenorrhoe nicht nur die klinischen Beschwerden, auch die abnormen Prostaglandinwerte bzw. -relationen im Menstrualblut normalisierten sich unter dieser Therapie.

Auch der Geburtsvorgang wird u.a. durch Prostaglandine ausgelöst. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß der Zeitpunkt der Geburt durch eine Modifikation des Prostaglandinmusters durch Fischöl hinausgezögert werden kann. Deshalb stellt die Supplementierung mit Fischöl, besonders im dritten Trimenon, eine wirksame, kostengünstige und bequeme Behandlungsmethode dar, um Frühgeburten entgegenzuwirken.

Einsatzmöglichkeiten in der Nephrologie

Inzwischen wurde festgestellt, daß auch chronisch entzündliche Nierenerkrankungen durch Fischöl günstig beeinflusst werden können. Bei Patienten mit IgA-Nephropathie läßt sich

mit Hilfe von Fischöl der Verfall der Nierenfunktion hinausschieben, wie eine Studie an der Mayo-Klinik zeigen konnte [5].

Wirkungen auf atherosklerotische Veränderungen

Die Senkung des Blutdrucks durch n-3-Fettsäuren wurde klinisch in insgesamt 31 randomisiert kontrollierten Studien mit 1356 Patienten untersucht [25]. Insgesamt wurde eine signifikante Senkung des Blutdrucks festgestellt, allerdings bei großer Variabilität der Ergebnisse einzelner Studien. Gesunde Probanden ließen keine nennenswerte Veränderung des Blutdrucks durch Fischöl erkennen. Dagegen konnte bei 415 Patienten mit arterieller Hypertonie der Blutdruck signifikant gesenkt werden. Auch bei Patientengruppen mit Hypercholesterinämie, koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus als primärer Diagnose wurde als Folge einer Therapie mit Fischöl eine Blutdrucksenkung festgestellt, die hier allerdings nicht signifikant war.

Insgesamt ergab sich sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Der Mechanismus der Blutdrucksenkung ist sicherlich multifaktoriell. Auch hier spielt die Modifikation des Musters zahlreicher Gewebshormone und Enzyme eine Rolle. So wurde gezeigt, daß n-3-Fettsäuren in Gewebekulturen ein Protein (PDGFC) inhibieren, das normalerweise vom Endothel gebildet wird und die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen fördert [8]. Da diese Proliferationsprozesse eine Schlüsselrolle bei der Atherogenese spielen, dürfte diesem Effekt eine große Bedeutung zukommen.

Wie aus Bild 3 hervorgeht, werden unter Fischölbehandlung mehr Thromboxane A_3 gebildet. Da das Verhältnis der Thromboxane A_2 und A_3 zueinander einen entscheidenden Einfluß auf die Blutgerinnung hat, kann auf dieser Basis eine günstige verlängerte Blutungszeit leicht erklärt

werden. Bereits den Wikingern, die im frühen Mittelalter Streifzüge bis nach Grönland unternahmen und dort in Kämpfe mit Eskimos verwickelt wurden, war aufgefallen, daß Eskimos selbst nach dem Tode noch lange Zeit bluteten. Dieses Phänomen fand inzwischen seine Bestätigung in der nahezu auf das Doppelte der Norm verlängerten Blutungszeit bei Eskimos [7] als Folge der veränderten Fettsäurezusammensetzung in den Phospholipiden der Thrombozyten zugunsten der n-3-Fettsäuren und zulasten der n-6-Fettsäuren. Bei gesunden Probanden wurde nach täglicher Einnahme von 10 g Fischöl über vier Wochen eine signifikante Zunahme der Blutungszeit um 15 Prozent beobachtet.

Eine Senkung der Serumtriglyceridspiegel durch Fischöl wurde bei Patienten mit verschiedenen Formen der Hypertriglyceridämie [10, 16-20] nachgewiesen. Sie war dosisabhängig und negativ korreliert mit dem Ausgangswert. Die Senkungen des Triglyceridspiegels sind immer Ausdruck einer Abnahme der VLDL-Fraktion. Die Auswirkungen auf HDL und LDL sind nur gering und zeigen die enge metabolische Verknüpfung mit der VLDL-Fraktion. HDL-Cholesterin verhält sich wie üblich spiegelbildlich zum Triglyceridspiegel. Sie ist offensichtlich korreliert mit den Wechselwirkungen der Lipide mit den entsprechenden Lipoproteinen, die sie transportieren und kann als weitere eigenständige Wirkung der n-3-Fettsäuren angesehen werden.

Die Entstehung der Atherosklerose ist ein komplexes Geschehen und setzt sich zusammen aus

- erhöhtem Blutdruck,
- verändertem Lipoproteinmuster,
- Blutgerinnungsstörungen,
- entzündlich bedingten Endothelschäden.

Es wurde bereits gezeigt, daß die drei erstgenannten Ursachen durch Fischöl günstig beeinflusst werden können. Auch die in jüngster Zeit ver-



stärkt diskutierten, möglicherweise bakteriell bedingt entzündlichen Endothelschäden können durch ein geändertes Eicosanoidmuster gebremst werden. Hinzu kommt die Verzögerung verstärkender Effekte: In der Gefäßwand, besonders der kleinen Arterien und Arteriolen, wird Prostacyclin (PGI_2) gebildet, dessen Wirkung der von TXA_2 entgegengesetzt ist; es wirkt antiaggregatorisch und vasodilatierend. Seine Wirkung überwiegt bei Gesunden die seines Gegenspielers TXA_2 .

Bei einer Endothelschädigung (= Verletzung) wird die PGI_2 -Bildung stark vermindert, was zum Wundverschluß führt. Interessanterweise ist bei Patienten mit Arteriosklerose die Bildung von PGI_2 generell erniedrigt. Diese Tatsache wird als wichtiger pathogenetischer Faktor diskutiert. Er kann durch Fischöl günstig beeinflusst werden.

Insgesamt zeigt sich also, daß die Behandlung und Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen durch die Zufuhr von n-3-Fettsäuren wesentlich effektiver möglich ist als mit n-6-Fettsäuren. Erstere sind deshalb effektiver, weil sie weder die Aggregation noch Entzündungsprozesse begünstigen und überdies nur noch eine schwache chemotaktische Wirkung haben.

Resümee

Es zeigt sich also, daß Fischöl nicht nur essentielle Fettsäuren zuführt, sondern auch eine milde pharmakologische Wirkung hat. Aus Platzgründen konnten nur die wichtigsten und am besten belegten Wirkungen beschrieben werden. Zu erwähnen ist jedoch, daß eine Wirkung auch bei Diabetes, bei bestimmten Formen des Asthma bronchiale und der Multiplen Sklerose diskutiert wird.

Fischöl ist also weniger ein omnipotenter Wirkstoff als ein essentieller Nahrungsbestandteil, dessen ungenügende Zufuhr die Ausbildung einer Vielzahl von Krankheiten begünstigt. Umgekehrt stellen Fischölzubereitungen also eine Therapieergänzung für viele Krankheiten dar. Man darf auf weitere wissenschaftliche Ergebnisse auf diesem Gebiet gespannt sein.



Schrifttum

- [1] Beluzzi, A., et al.: *New Engl. J. Med.* 334: 1557-1560 (1996).
- [2] Bertsch, S.; Zakaria, B.: *ngm*: 389-393 (1989).
- [3] Brain, S.; Camp, R.; Derm, F. F.; Drowd, P.; Black, A. K.; Graeves, M.: The release of leucotriene B₄-like material in biologically active amounts from the lesional skin of patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 83: 70-73 (1984).
- [4] Bueno-de-Mesquita, H. B.: Highlights of the International conference on food factors (ICoFF): chemistry and prevention. *Hama-matsu, Japan. Eur. J. Cancer Prev.* 5: 209-215 (1995).
- [5] Donadio, J., et al.: *N. Engl. J. Med.* 331: 1194 (1994).
- [6] DuBois, R.: *Gastroenterology* 111: 1134.
- [7] Dyerberg, J.; Bang, H. O.: Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet II*: 433-435 (1979).
- [8] Fox, P.; DiCorleto, P.: *Science* 241: 453 (1988).
- [9] Goetzl, E. J.; Wong, M. Y. S.; Payan, D. G., et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on immune responses and inflammation in humans. In: Simopoulos, A. P., et al.: *Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods.* Academic Press, Orlando, 239-246 (1986).
- [10] Hamazaki, T. R., et al.: Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 26: 81 (1984).
- [11] Horrobin, D. F.: Low prevalence of coronary heart disease, psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid, a genetic variation of essential fatty acid metabolism or a combination of both? *Med. Hypotheses* 22: 421-428 (1987).
- [12] Koletzko, B.: Bericht über den ersten europäischen Pädiatriekongreß. Paris 1994. *ÄZ* 46: 16 (1994).
- [13] Kronmann, N.; Green, A.: Epidemiological studies in the Upernavik district Greenland. *Acta Med. Scand.* 208: 401-406 (1980).
- [14] Masanobu, O.: *Cell* 87: 804.
- [15] Noguchi, M.; Rose, D. P.; Earashi, M.; Miyazaki, I.: The role of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors in breast carcinoma. *Oncology (Basel)* 52: 265-271 (1995).
- [16] Phillipson, B. E., et al.: Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *New Engl. J. Med.* 312: 1210-1216 (1985).
- [17] Rogers, S., et al.: Effects of fish oil supplement on serum lipids, blood pressure, bleeding time, hemostatic and rheological variables. *Atherosclerosis* 63: 137-143 (1987).
- [18] Rylance, P. B., et al.: Fish Oil Improves Lipids and Reduces Platelet Aggregation in Hemodialysis Patients. *Nephron* 43: 196-202 (1986).
- [19] Saynor, R.; Verel, D.; Gillott, T.: The Long-Term Effect of Dietary Supplementation with Fish Lipid Concentrate on Serum Lipids, Bleeding Time, Platelets and Angina. *Atherosclerosis* 50: 3-10 (1984).
- [20] Simons, L. A., et al.: On the effects of dietary n-3 fatty acids (Maxepa) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 54: 75-88 (1985).
- [21] Soter, N. A.; Lewis, R. A.; Corey, E. J.; Austin, F. K.: Local effects of leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄ and LTB₄) in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 80: 115-119 (1983).
- [22] Sperling, R. J.: Effects of dietary fish oil on leucocyte leucotriene and PAF generation and on neutrophil chemotaxis. In: Simopoulos, A. P., et al.: *Health effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in seafoods.* *World Rev. Nutr. Diet.* 66: 391-400 (1991).
- [23] Stenson, W. F.; Cort, C.; Rodgers, J.; Burakoff, R., et al.: Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann. Int. Med.* 116: 809-814 (1992).
- [24] Varming, K.; Espersen, G.; Schmidt, E. B.: Fish oil reduces neutrophil chemiluminescence. *Eur. J. Clin. Invest.* 21, 11: 72 (1991).
- [25] Willich et. al.: *Dtsch. med. Wschr.* 120: 227 (1995).
- [26] Ziboh, V. A.; Casebolt, T. L.; Marcelo, C. L.; Voorhees, J. J.: Biosynthesis of lipoxigenase products by enzyme preparations from normal and psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 83: 426-430 (1984).