

Experten-Review zu den Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA

DHA und EPA können Entzündungen verringern und auflösen. Ihr Einsatz kann daher bei vielen Krankheiten, vor allem im höheren Alter, wichtig sein. Acht europäische Experten prüften die Kenntnisse über diese Omega-3-Fettsäuren. Dazu gehörten ihre Funktionen auf der Zellebene ebenso wie therapeutische Wirkungen in Studien, einschließlich uneinheitlicher Ergebnisse und deren mögliche Ursachen. Wir stellen aus diesem Review einige Ergebnisse vor.

Die Lebenserwartung steigt weltweit und damit die Prävalenz von Krankheiten, abhängig u.a. vom Alter und Lebensstil, z.B. mit Krebs-, Herz-Kreislauf-, Atemwegs- und Nieren-Krankheiten, Typ 2 Diabetes, Adipositas und Demenz. Vor allem ältere Menschen leben oft mit Komorbidität, was u.a. den Bedarf an mehreren Medikamenten schafft. Sowohl die Unter- als auch Überernährung können das Risiko für solche Krankheiten steigern. Damit erhöht sich die Nachfrage nach geeigneten Interventionen über die Ernährung und Nahrungsergänzungen. Entzündungen spielen bei alters- und lebensstilbedingten Krankheiten eine zentrale Rolle, z.B. beim Verlust von Muskelmasse und -kraft (Sarkopenie), bei Krebs sowie bei der Reaktion auf Operationen. Zu den Hauptaktivitäten der langkettigen mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) gehört es, Entzündungen zu reduzieren und ihre Beseitigung zu fördern. Das lässt auf ihre breite Wirkung bei der Prävention und Therapie von Krankheiten schließen. Der Mensch kann die essentielle Omega-3-Fettsäure -Linolensäure nicht synthetisieren. Die endogene Synthese von EPA und DHA aus -Linolensäure wird meist als mangelhaft beschrieben und durch Alter, Geschlecht, Genetik und Krankheiten beeinflusst. Globale Untersuchungen zeigten niedrige oder sehr niedrige Werte von Omega-3-Fettsäuren bei einem Großteil der Personen.

EPA und DHA müssen aus der Nahrung und/oder Nahrungsergänzungen aufgenommen werden. Allgemein anerkannt ist, dass für eine optimale Ernährung die Zufuhr von mindestens 250 mg DHA und EPA pro Tag erforderlich ist. Die genaue Aufnahme ist für bestimmte Gruppen der Bevölkerung oder Gesundheitszustände jedoch nicht bestimmt. Sie dürfte in vielen Fällen über der vorgeschlagenen Mindestzufuhr liegen.

DHA und EPA scheinen sich überlappende sowie unterschiedliche Wirkmechanismen zu haben. Sie modifizieren die Zellfunktionen, um die allgemeine Gesundheit zu fördern und das Risiko sowie die Schwere von Krankheiten zu verringern. Die Wirkungen auf die Membranen werden bisher am besten verstanden. Man nimmt an, dass die DHA und EPA durch Veränderungen auf der Membranebene in verschiedenen Zell- und Gewebetypen eine wichtige Rolle bei den Zellsignalen, der Genexpression und der Produktion von Lipid-Mediatoren spielen. Dies ist in der Regulation von Entzündungsprozessen recht gut erforscht. So führt z.B. die erhöhte Aufnahme von EPA und DHA zur besseren Präsenz in den Membran-Phospholipiden, in den

an Entzündungen beteiligten Zellen. Das macht die Zellmembranen flüssiger, was sich auf mehrere Membran-Proteine auswirkt, einschließlich ihrer Aggregation zu Signalplattformen, den Lipid Rafts. Dadurch wird der Transfer von Entzündungssignalen in der Zellen, z.B. von Lipopolysacchariden oder gesättigten Fettsäuren, verringert. Das vermindert die Aktivierung von proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren, wie NFκB (nuclear factor Kappa-light enhancer), der aktivierten B-Zellen. Diese kontrollieren die Expression von Genen für viele Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, entzündliche Enzyme und Proteasen.

Obwohl diese Effekte auf der Ebene der Zellmembranen angeregt werden, können Omega-3-Fettsäuren mehrere Entzündungs-Mediatoren beeinflussen, so dass ihre Wirkungen weitreichend sein könnten. EPA und DHA ersetzen zum Teil in den Membranen von Entzündungszellen die Arachidonsäure. Sie ist das übliche Substrat für Cyclooxygenase, Lipoxygenase und Cytochrom P450-Enzyme, die Eicosanoide (Entzündungs-Mediatoren) bilden (z.B. Prostaglandin E2, Leukotrien B4). EPA und DHA senken über die verringerte Arachidonsäure die Bildung von Eicosanoiden.

Ein weiterer Effekt der erhöhten EPA- und DHA-Konzentration in den Membranen von Entzündungszellen ist, dass sie bei zellulärer Aktivierung freigesetzt werden können. Auf diese Weise wirken sie z.B. als Liganden und Aktivatoren für entzündungshemmende Transkriptionsfaktoren wie Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren, und sie können als Substrate für die Synthese von Eicosanoid- und Docosanoid-Lipid-Mediatoren fungieren. Aus EPA gebildete Eicosanoide wie Prostaglandin E3 und Leukotrien B5 haben oft nur schwache proinflammatorische Aktivitäten. Vermutlich noch wichtiger ist es, dass sowohl DHA als auch EPA Substrate für die Synthese hochaktiver Lipid-Mediatoren sind, die für die Auflösung entzündlicher Prozesse wichtig sind, z.B. Resolvine, Protektine und Maresine. Zusammen wurden diese Mediatoren als spezialisierte Pro-Resolving-Mediatoren bezeichnet. Es zeigte sich in vielen Zellkultur- und Tiermodellen, dass sie Entzündungsprozesse beenden, indem sie die zelluläre Aktivierung und die Bildung inflammatorischer Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, Proteasen und Enzyme vermindern. Wichtig ist, dass der Einbau von DHA und EPA in die Membran-Phospholipide von Zellen, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind, sowie in anderen Zellen und Geweben, z.B. im Skelettmuskel, von der Dosis abhängt. Es ist möglich, dass Membran-Veränderungen, die durch eine zu geringe

Zufuhr von DHA und EPA induziert werden, nicht ausreichen, um die Zell- und Gewebefunktionen signifikant zu verändern, so dass keine biologischen oder klinischen Wirkungen zu beobachten sind. Daher ist die in Humanstudien verwendete Dosis von DHA und EPA für die Bestimmung der beobachteten Wirkung vermutlich sehr wichtig.

Omega-3-Fettsäuren beim kognitiven Abbau und der Demenz

In einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung ist der kognitive Rückgang ein wachsendes Problem. Man nimmt an, dass sich die Zahl der von Demenz betroffenen Menschen alle 20 Jahre fast verdoppelt. Immer mehr Beweise deuten darauf hin, dass eine schlechte Versorgung mit essentiellen Nährstoffen, wie den Omega-3-Fettsäuren, mit dem erhöhten Risiko des kognitiven Abbaus und der Alzheimer-Krankheit verbunden ist.

Die DHA ist eine wichtige Fettsäure in den Membran-Phospholipiden der grauen Hirnsubstanz. Sie hat einen Anteil von etwa 25 % der Gesamt-Fettsäuren in der Hirnrinde und von 50 % an allen mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Zentralnervensystem. Die DHA-Spiegel im Gehirn nehmen mit zunehmendem Alter ab und scheinen bei Alzheimer-Patienten besonders niedrig zu sein. Dies könnte zum Abbau der kognitiven Funktionen beitragen, die im höheren Alter allgemein und bei Demenz verstärkt beobachtet werden. In einer französischen Kohorte war ein höherer Anteil der gesamten Omega-3-Fettsäuren in den Membranen der Erythrozyten, die als Marker sowohl für die Aufnahme als auch für den Status dieser Fettsäuren gelten, mit einem verringerten Risiko für den kognitiven Abbau verbunden. Alzheimer-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Plasma eine geringere Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren und niedrigere Konzentrationen von Phosphatidylcholin. Das Studiendesign ließ jedoch keine Schlussfolgerungen zur Kausalität zu. Höhere DHA-Werte in Plasma-Phosphatidylcholin waren in einer Kohorte der Framingham-Herzstudie mit einem verringerten Risiko von 47 % für die Gesamt-Demenz und von 39 % für die Alzheimer-Krankheit verbunden. Bei Alzheimer-Patienten wurden im Vergleich zu kognitiv gesunden älteren Kontrollen niedrigere DHA-Spiegel in Gehirn und Liquor festgestellt.

Aus Beobachtungsstudien und entsprechenden Meta-Analysen gibt es recht gute Belege, dass DHA- und EPA-Aufnahmen aus Fischen etc. oder Nahrungsergänzungen die kognitive Gesundheit und das Risiko für Demenz-Krankheiten beeinflussen, jedoch nicht durchgängig. Weniger eindeutig sind bisher Interventionsstudien, doch es gibt auch da einige Hinweise, dass DHA und EPA den kognitiven Verfall verhindern oder verlangsamen können, besonders in frühen Stadien. Widersprüchliche Ergebnisse in einigen Studien hängen vermutlich mit mehreren Faktoren zusammen, dies betrifft u.a. die Dosis, Dauer und den Zeitpunkt der Intervention, das Stadium des kognitiven Verfalls und den Status anderer relevanter Nährstoffe (z.B. der B-Vitamine) sowie auch der Gentyt.

Omega-3-Fettsäuren bei Krebspatienten

Epidemiologische Belege deuten auf einen Nutzen der Ergänzung mit Omega-3-Fettsäuren in der gesamten klinischen Betreuung von Krebspatienten hin. Doch aufgrund begrenzter und teils unschlüssiger

Daten sind viele Onkologen bisher nicht von den Vorteilen überzeugt, die DHA und EPA für Krebspatienten haben. Ihr Interesse an den Mechanismen und möglichen Therapien der Krebskachexie könnte durch das jüngste Verständnis gestärkt werden, dass einige Mechanismen, die zur Kachexie führen, auch am Prozess der Metastasierung beteiligt sind. Bestätigt sich dies in klinischen Studien, könnte eine frühzeitige Intervention mit Omega-3-Fettsäuren zur Verhinderung der Krebs-Kachexie auch dazu beitragen, die Tumorausbreitung auf entfernte Organe zu begrenzen. Eine kürzlich durchgeführte Umfrage unter gastrointestinalen und onkologischen Chirurgen in den USA zeigte, dass die Verwendung von Nahrungsergänzungen zur Unterstützung der postoperativen Ernährung häufiger vorkommt als die präoperative Anwendung. Über die Verwendung von Immun-Nährstoffen berichteten 25 % der Befragten (gegenüber etwa 80 % von proteinhaltigen Nahrungsergänzungen). Dabei wurde mangelndes Bewusstsein als Haupthindernis für eine breitere Anwendung genannt.

Immunstärkung in der peri- und postoperativen Betreuung

Die Operation führt zur Freisetzung von Stresshormonen und Entzündungs-Mediatoren proportional zum Ausmaß des Eingriffs, was zu einem metabolischen Ungleichgewicht in Richtung eines erhöhten Katabolismus führt. Dies dient zwar der Unterstützung der Gewebeheilung und der Immunantwort, begünstigt aber den Abbau von Muskelprotein. Das kann sich für die Patienten nachteilig auswirken, z.B. bei Unterernährung, Sarkopenie, Kachexie, Adipositas und Myosteatose oder leichten Entzündungen, z.B. aufgrund von Krebs oder Diabetes. Unterernährung bei chirurgischen Patienten wurde als Ernährungszustand vorgeschlagen, in dem die Nährstoffzufuhr nicht mit dem Bedarf übereinstimmt, abhängig u.a. durch Grunderkrankung(en), chirurgische Stressreaktion, chronische oder akute Entzündungen, intestinale Malabsorption (z.B. Diarrhö) und/oder andere patientenbezogene Faktoren. Dies kann zu Verlusten an Magergewebe und verminderten Funktionen führen. Ernährungsmedizinische Interventionen können dazu beitragen, den Operations-Stress zu senken und damit Katabolismus und Mangelernährung zu verhindern und zu behandeln. So kann sich das Risiko von Komplikationen verringern, die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen und eine bessere Erholung gefördert werden. Bei einem schlechten Gesundheitszustand von Risikopatienten (z.B. bei Krebs) kann die Ernährung mit einem ERAS-Protokoll (Enhanced Recovery After Surgery) auf Operationen bzw. die Zeit danach vorbereiten. Angesichts ihrer Wirkung auf Entzündungen kann ein Nutzen von DHA und EPA zur perioperativen Immun-Ernährung erwartet werden. Die Nachweise dafür sind jedoch begrenzt. In den meisten Studien wurden bisher orale Nahrungsergänzungen, die DHA und EPA kombiniert mit anderen immunmodulierenden Nährstoffen enthalten, mit einer normalen Krankenhausernährung anstatt mit oralen Standard-Nahrungsergänzungen verglichen.

Die Evidenz für den Nutzen der postoperativen Therapie ist stärker, obwohl der optimale Zeitpunkt für ihre Anwendung weiter untersucht werden muss. Die ESPEN-Empfehlung lautet, dass bei unterernährten Patienten, die sich einer größeren Krebsoperation unterziehen, peri- oder zumindest postoperativ spezifische Formeln verabreicht werden

sollten, die mit Immun-Nährstoffen angereichert sind. Basierend auf der Ergänzungsdauer in Studien mit positiven Ergebnissen sollte mit der Immun-Ernährung, die DHA und EPA sowie Arginin und Nukleotide enthält, 5 bis 7 Tage vor der Operation begonnen werden. Auch die Empfehlungen des „North American Surgical Nutrition Summit“ sehen eine Immun-Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren 5 bis 7 Tage vor der Operation vor, die bis weit in die postoperative Phase hinein fortgesetzt werden sollte. Andere Vorschläge gehen von einer prä- und postoperativen Unterstützung von 7 bis 10 Tagen und bei stark unterernährten Patienten auch länger aus. Schwer beeinträchtigte Patienten (z.B. bei Krebs), sollten idealerweise mehr als 10 Tage lang präoperativ in der Ernährung unterstützt werden. Darüber hinaus wird zunehmend empfohlen, die Stoffwechselreaktion auf den Operations-Stress durch einige Maßnahmen zu verringern, einschließlich der Immun-Ernährung in der perioperativen Phase.

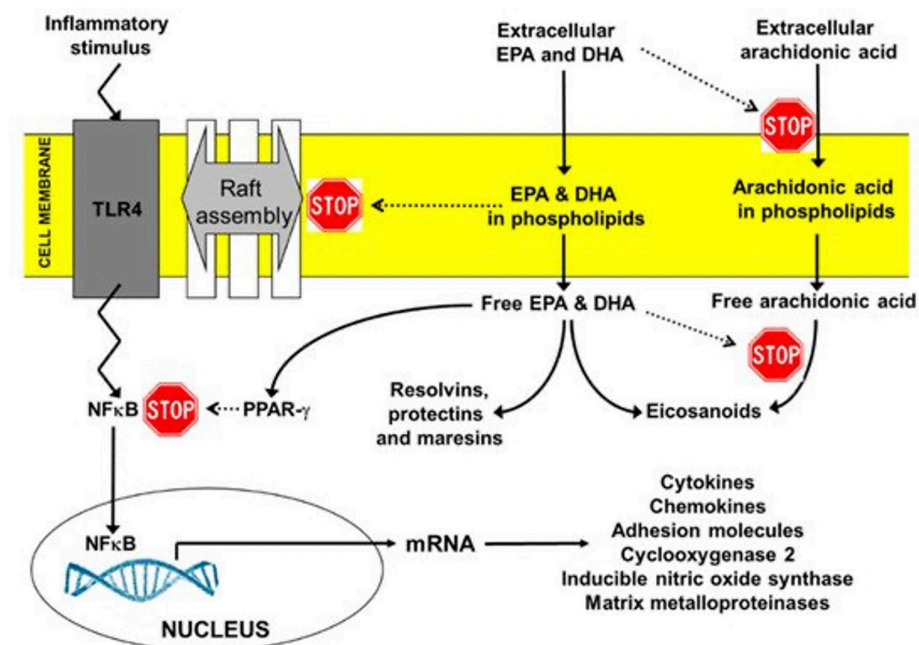
Dies wird durch Hinweise aus einer multizentrischen Studie an gut ernährten Krebspatienten, die sich einer Darmresektion unterziehen mussten, gestützt. Die perioperative Anwendung einer Nahrungsergänzung mit Immunnährstoffen, einschließlich von Omega-3-Fettsäuren, wurde mit einer hochkalorischen Standard-Nahrungsergänzung verglichen (7 Tage vor und 5 Tage nach der OP). Die Immunernährung führte zum Rückgang vor allem bei infektiösen Komplikationen. Es ist offensichtlich, dass DHA und EPA bei der peri- und postoperativen Immun-Ernährung bei Krebspatienten eine Rolle spielen. Künftig könnten besser konzipierte Studien, die Standard- mit spezialisierten Immun-Nahrungsergänzungen vergleichen, klare Beweise für die Anwendung liefern und den optimalen Zeitpunkt klären.

Insgesamt deuten die bisherigen Kenntnisse darauf hin, dass die Bereitstellung von DHA und EPA durch orale Nahrungsergänzungen (oder enterale, parenterale Formeln) bei vielen Krankheiten zur Regulierung des Entzündungs-Status beitragen kann. Dies ist oftmals mit Verbesserungen der Funktionen und des klinischen Verlaufs verbunden. Die dysregulierte Entzündung ist eine Komponente vieler akuter und chronischer Krankheiten, daher ist die potenzielle Anwendung von DHA und EPA im Hinblick auf die Prävention und Therapie breit gefächert. Es gibt Hinweise auf den Nutzen für die kognitive Gesundheit, den alters- und krankheitsbedingten Rückgang der Muskelmasse, die Krebstherapie, bei Operationen und anderen kritischen Erkrankungen.

Die Anwendung von DHA und EPA ist bereits in einige Therapie-Richtlinien enthalten. Dennoch sind die Daten zu den Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren in vielen Bereichen durch diverse Faktoren zum Teil noch widersprüchlich. Das betrifft u.a. Dosierungen, den Zeitpunkt und die Dauer der Anwendung, den Ausgangsstatus von Omega-3-Fettsäuren und die Aufnahme anderer Nährstoffe. Gut konzipierte Interventionsstudien sind erforderlich, um die Wirkungen von DHA und EPA in bestimmten Patientengruppen zu optimieren und individuellere Strategien für die Anwendung zu entwickeln. Solche Studien könnten auch zu stärker personalisierten Ansätzen für die DHA und EPA führen, um den maximalen klinischen Nutzen zu erzielen.

Quelle

Barbara Troisch et al., Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatt Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition. In: *Nutrients*, online 24.8.2010, doi: 10.3390/nu12092555.



... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Super EPA von Thorne Research).