

## $\omega$ -3-Fettsäuren aus Fisch: Zellfunktionen, Gesundheit

Seit langem ist bekannt, daß Arteriosklerose und schwere koronare Herzkrankheiten bei Eskimos ungewöhnlich selten vorkommen. Man hat dafür die sehr fischreiche Nahrung verantwortlich gemacht. Nach neueren Ergebnissen der klinischen und experimentellen Forschung, insbesondere an Zellkulturen, hat sich nun herausgestellt, daß die  $\omega$ -3-Fettsäuren spezifische Wirkungen im Fettstoffwechsel haben, die auch in der Entwicklung der kardiovaskulären Krankheiten eine Rolle spielen könnten. Insbesondere wurden Einflüsse auf den Thrombozytenstoffwechsel, auf Entzündungszellen und auf atherogene Lipoproteine nachgewiesen.

Es fragt sich, ob man durch einen verstärkten Verzehr von Fisch die Anfälligkeit unserer Gesellschaft für degenerative Herz- und Gefäßkrankheiten vermindern kann. In Anbetracht der Vielfalt der Risikofaktoren, die zur Arteriosklerose führen, sind weitreichende Schlüsse nicht erlaubt. Immerhin sollte die im Editorial geschilderte Stoffklasse in der Physiologie und der Pathophysiologie der menschlichen Ernährung stärker beachtet werden. MWR

Traditionell von Fischkost lebende Eskimos haben kaum Atherosklerose und Myokardinfarkte, niedrige Plasmalipide mit günstigem Profil und eine

verlängerte Blutungszeit bei abgeschwächter Thrombozytenaggregation. Dabei ist ihre Kost hochkalorisch, fett- und cholesterinreich und relativ arm an mehrfach ungesättigten Fettsäuren vom Linolsäure-Typ. Wie ihre Kost, enthalten ihre Plasma- und Membranlipide aber auffällig viele Fettsäuren vom  $\omega$ -3-Typ (1).

### Was sind $\omega$ -3-Fettsäuren?

Die  $\omega$ -3-Fettsäuren sind metabolisch streng getrennt von der Linol- oder  $\omega$ -6-Fettsäurefamilie. Die Doppelbindung am dritten Kohlenstoffatom vom Methylende kann nämlich nur in Meeresalgen und Blättern eingeführt werden, nicht im Intermediärstoffwechsel der Tiere. Die längerketigen hochungesättigten  $\omega$ -3-Fettsäuren finden sich konzentriert nur in Kaltwasserfischen, geringer auch im Wild, jedoch nicht in Pflanzenfetten, unserer wesentlichen Quelle ungesättigter Fettsäuren. Letztere enthalten die „klassischen“ ungesättigten Fettsäuren vom  $\omega$ -6-Typ. Die im Leinöl vorkommende  $\alpha$ -Linolensäure wird im Stoffwechsel in Konkurrenz zu Linolsäure kaum weiter desaturiert (3).

### Ein Naturexperiment „nachgekocht“

Thrombozyten und Lipoproteine sind wesentlich an Entste-

hung und Manifestation der Arteriosklerose beteiligt. Daß durch „Eskimo“-Kost auch bei uns ein „Eskimo“-typisches Fettsäure-Spektrum und eine herabgesetzte Thrombozyten-Aggregation zu induzieren wäre, konnte mit  $\omega$ -3-reichem Fisch als einziger Fettquelle bewiesen werden (8). Bereits durch Zugabe von 10 bis 40 Milliliter Lebertran zu westlicher Ernährung werden die  $\omega$ -3-Fettsäuren auf Kosten der  $\omega$ -6-Fettsäuren in die Zellmembranen eingeschleust, die Plättchenaggregation gehemmt, die Blutungszeit verlängert sowie Blutfette und Blutdruck gesenkt (6, 10).

### Günstiges Eikosanoidspektrum

Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene, kurz Eikosanoide, sind oxygenierte Derivate der hochungesättigten C20-Fettsäuren. Die pathologische Bildung dieser hochpotenten Gewebshormone verstärkt Atherothrombose, Allergie, Entzündung und Zellproliferation. Im Unterschied zur Arachidonsäure (C20:4 $\omega$ -6), dem Eikosanoidepräkursor der Linolsäure-Familie, löst Eikosa-pentaensäure (C20:5 $\omega$ -3) keine Thrombusbildung aus. Nach nutritiver Zufuhr von hochungesättigten  $\omega$ -3-Fettsäuren konnte beim Menschen in vivo die Bildung eines neuen, voll antiaggregatorischen Prostacyclins I<sub>3</sub>, eines inaktiven Thromboxans A<sub>3</sub> und eines kaum proinflammatorischen Leukotriens B<sub>5</sub> aus inkorporierter Eikosa-pentaensäure nachgewiesen werden (3, 7, 9, 10). Gleichzeitig ging die Bildung des proaggregatorischen Thromboxans A<sub>2</sub>, chronisch auch des proinflammatorischen Leukotriens B<sub>4</sub>

aus Arachidonsäure zurück, während die Bildung des antithrombotischen Prostacyclins PG I<sub>2</sub> sogar anstieg. Die Aggregation, Chemotaxis und Endotheladhäsion von Thrombozyten, Granulozyten und Monocyten war gehemmt. Das könnte ein Wirkmechanismus von  $\omega$ -3-Fettsäuren gegen atherothrombotische und entzündliche-allergische Erkrankungen sein.

### Günstiges Lipoproteinprofil

Nur bei Eskimos sind  $\omega$ -3-Fettsäuren wesentlich in der Nahrung, in Plasma- und Membranlipiden enthalten. Unsere Kost enthält fast nur Linolsäure (C18:2 $\omega$ -6) als ungesättigte Fettsäure, und Arachidonsäure herrscht in Membranen vor (1). Sowohl Linolsäure wie  $\omega$ -3-ungesättigte Fettsäuren erniedrigen die Cholesterin- und LDL-Spiegel, aber nur  $\omega$ -3-Fettsäuren senken zusätzlich die Triglycerid- und VLDL-Spiegel, hemmen die VLDL-Apolipoprotein B und VLDL-Triglycerid-Synthese in der Leber, dämpfen den Triglyceridanstieg nach Kohlehydratzufuhr, den Chylomikronen-Anstieg nach Fettzufuhr und sollen auch den VLDL-Abbau steigern.  $\omega$ -3-Fettsäuren wirken bei Hyperlipidämikern sogar stärker als bei Gesunden und stärker als Linolsäure. Die Induktion eines günstigen Plasmalipidspektrums könnte ein weiterer Schutzmechanismus von  $\omega$ -3-Fettsäuren gegen die Atherogenese sein (4, 10).

### Essen wir zuwenig $\omega$ -3-Fettsäuren?

$\omega$ -3-Fettsäuren können im Körper nicht synthetisiert wer-

den. Sie werden aktiv diaplazentar und aus der Muttermilch aufgenommen und im Gehirn angereichert, wo sie sogar vorherrschen. Muttermilchersatz enthält keine hochungesättigten  $\omega$ -3-Fettsäuren. Ein  $\omega$ -3-Fettsäure-Mangelsyndrom mit zentralnervösen Schäden ist an Primaten und an einem Kind beschrieben (10). Die Essentialität von  $\omega$ -3-Fettsäuren wird angenommen. Gemessen am akuten Mangelsyndrom ist der Bedarf wahrscheinlich niedrig. Da aber die Nahrung des Urmenschen über lange Zeiten der Evolution und unter variablen Umweltbedingungen zwar fettarm aber stets relativ reich an  $\omega$ -3-Fettsäuren war, könnte unser Stoffwechsel auf dieses nutritive Angebot hin optimiert sein. Mit dem Übergang zu Ackerbau und Viehzucht und deren Industrialisierung stieg der Fettverzehr an und überwogen in der Nahrungskette immer mehr die Fettsäuren vom  $\omega$ -6-Typ über die vom  $\omega$ -3-Typ (2). Parallel stiegen die kardiovaskulären Erkrankungen in den westlichen Industrieländern an. Gesellschaften mit wenig Arteriosklerose, so das Industrieland Japan, verzehren neben  $\omega$ -6 auch viel  $\omega$ -3-Fettsäuren.

### Medizinischer Nutzen?

$\omega$ -3-Fettsäuren reduzieren in Tiermodellen Größe und Folgen von Myokard- und Hirninfarkten, verzögern eine Autoimmun-Nephritis und verlangsamen Tumorwachstum (10). Eine niedrigere koronare Sterblichkeit bei höherem Fischkonsum wurde jetzt in einer prospektiven Studie gefunden (5). Ein günstiger Effekt von diätetischen  $\omega$ -3-Fettsäuren kann bei Krankheiten

erhofft werden, in deren Pathogenese Thrombozyten, Entzündungszellen und Lipoproteine eine Rolle spielen. Erste positive klinische Resultate mit  $\omega$ -3-Fettsäuren wurden bei koronarer Herzerkrankung, primär chronischer Polyarthritiden und IgA-Nephritis und Hyperlipidämien Typ II b, V und bei Dialyse berichtet (10). Zur Zeit laufen Studien bei koronarer Herzerkrankung, Glomerulonephritiden, Encephalitis disseminata, Allergosen, chronischen entzündlichen Dermatosen und Darmerkrankungen.

### Literatur

- (1) Dyerberg, J.; Bang, H. O., et al.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1 (1978) 117-119 - (2) Eaton B. S.; Konner, M.: Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N. Engl. J. Med.* 312 (1985) 283-289 - (3) Fischer, S.; Weber, P. C.: Prostaglandin I<sub>2</sub> is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature* 307 (1984) 165-168 - (4) Goodnight, S.; Harris, W., et al.: Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis. *Arteriosclerosis* 2 (1982) 87-112 - (5) Kromhout, D.; Boschbieter, E. B.; Coulander, C. L.: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 312 (1985) 1205-1209 - (6) Lorenz, R.; Spengler, U., et al.: Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the western diet with cod liver oil. *Circulation* 67 (1983) 504-511 - (7) Needleman, P.; Raz, A., et al.: Triene prostaglandins: Prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 944-948 - (8) Siess, W.; Roth, P., et al.: Platelet membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1 (1980) 441-444 - (9) Strasser, T.; Fischer, S.; Weber, P. C.: Leukotriene B<sub>5</sub> is formed in human neutrophils after dietary eicosapentaenoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 1540-1543 - (10) Weber, P. C.; v. Schacky, C.; Lorenz, R.: Die hochungesättigten Fettsäuren vom  $\omega$ -3-Typ. *MMW* 127 (1985) 679-82

Professor Dr. med.  
Peter C. Weber  
Medizinische Klinik Innenstadt  
der Universität München  
Ziemssenstraße 1  
8000 München 2