

ORIGINALARBEIT

Omega-3-Fettsäuren und Resolvine: Implikationen für die Atheroskleroseprävention

Volker Richter^{1, 3}, Michael Hamm^{2, 3}

¹ Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig

² Fakultät Life Sciences – Department Ökotrophologie, Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

³ Arbeitskreis Omega-3 e.V., Geschäftsstelle Frankfurt/Main

PERFUSION 2012; 25: 144–151

In die Pathogenese der Atherosklerose sind chronisch-entzündliche (inflammatorische) Vorgänge eingeschlossen. Entzündungsvorgänge gehören zwar zu den wesentlichen Schutzmechanismen des Organismus und kontrolliert ablaufende akute Entzündungen tragen dazu bei, den Körper gegenüber schädigenden Einwirkungen zu verteidigen. Demgegenüber können jedoch unkontrollierte und chronische Entzündungen zu pathologischen Zuständen führen, wie dies im Rahmen der Atheroskleroseentwicklung der Fall ist. Entzündungen sind mit komplexen Stoffwechselvorgängen verbunden; verschiedene Zelltypen wie Monozyten, Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten spielen eine Rolle. Entsprechende Mechanismen sind bereits seit einiger Zeit ein Gegenstand der Atheroskleroseforschung [1, 2].

Vor Kurzem eröffnete sich ein völlig neuer Blick auf die Regulation von Entzündungen. Es zeigte sich nämlich, dass ebenso wie die Ausbildung von Entzündungen auch deren Auflösung ein aktiv kontrollierter Prozess ist. Die Rückkehr von der Entzündung zu einem „normalen“, nicht entzündlichen Zustand stellt durchaus nicht nur eine passive Beendigung der Entzündungsphase dar, wenn die auslösenden Noxen an Wirkung verloren haben, sondern es läuft ein aktiv kontrolliertes Programm ab. Der Stoffwechsel im entzündeten Gewebe stellt sich prinzipiell um. In der Phase der Auflösung von Entzündun-

Zusammenfassung

Entzündungsprozesse spielen in der Entwicklung der Atherosklerose eine zentrale Rolle. Kürzlich wurde erkannt, dass verschiedene Familien von Lipid-Mediatoren, abgeleitet von den langketigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), an der Auflösung von Entzündungen mitwirken. Zu diesen lokal wirkenden Mediatoren gehören Resolvine, Protektine und Maresine. Sie üben ihre Effekte über spezifische Rezeptoren aus und aktivieren entzündungsauf lösende Vorgänge in unterschiedlichen Zielzellen. Weil die Progression chronisch-entzündlicher Erkrankungen mit eingeschränkten Prozessen der Auflösung von Entzündungen verbunden ist, kommt diesen aus EPA und DHA gebildeten Mediatoren möglicherweise auch eine protektive Rolle im Rahmen der Ausbildung atherosklerotischer Veränderungen zu. Durch eine ausreichende Versorgung mit EPA und DHA ist es möglich, die Biosynthese der von diesen Omega-3-Fettsäuren abgeleiteten entzündungsauf lösenden Lipid-Mediatoren zu erleichtern. Deshalb ist die Versorgung mit langketigen Omega-3-Fettsäuren sowohl auf Bevölkerungsebene als auch für Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bedeutsam.

Schlüsselwörter: Omega-3-Fettsäuren, Resolvine, Protektine, Maresine, Atherosklerose

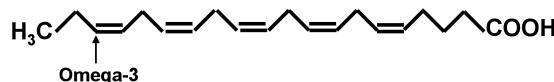
Summary

Inflammatory processes play a central role in the development of atherosclerosis. Various families of lipid mediators derived from long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosapentaenoic acid (DHA) were recently identified to function as pro-resolving mediators. These locally acting mediators include resolvins, protectins and maresins. They act via specific receptors activating pro-resolving programmes on several target cells. Because the progression of chronic inflammatory diseases could be connected with impaired resolution processes, pro-resolving lipid mediators, generated from EPA and DHA, may have beneficial roles in prevention of atherosclerosis. One of the possibilities of facilitating the biosynthesis of omega-3 fatty acid derived from pro-resolving lipid mediators is by supplementation with EPA and

DHA. Therefore, intake of long-chain fatty acids is important for health both on population basis and in subjects with increased cardiovascular risk.

Key words: omega-3 fatty acids, resolvins, protectins, maresins, atherosclerosis

Eicosapentaensäure - EPA (C20:5, Omega-3)



Docosahexaensäure - DHA (C22:6, Omega-3)

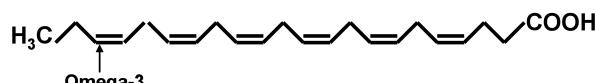


Abbildung 1: Die langketigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA)

dungen verändert sich das Muster der Entzündungszellen und es werden Mediatoren gebildet, vor allem Resolvine (engl.: to resolve = auflösen). Sie entstehen lokal weitgehend aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren und besitzen zahlreiche biologische Funktionen, die dazu beitragen, dass die Heilung von statt geht und die Homöostase wieder hergestellt wird [3, 4, 5].

In jüngster Zeit wurde erkannt, dass verschiedene chronisch-entzündliche Erkrankungen durch Defekte in der Regulation der aktiven Beendigung (Auflösung) von Entzündungen mitverursacht werden. Entsprechendes könnte auch für die Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen gelten; in den unterschiedlichen Stadien der klinisch relevanten Atherosklerose liegt möglicherweise ein Ungleichgewicht zwischen proentzündlichen Faktoren und Mechanismen der Auflösung von Entzündungsprozessen vor [6]. Da es in erster Linie ungesättigte Fettsäuren und vor allem Omega-3-Fettsäuren sind, die als Substrate für die Synthese von Mediatoren der Beendigung von Entzündungen dienen, sind sie in diesem Zusammenhang von Bedeutung. Hieraus ergeben sich weitreichende

Implikationen für die Atheroskleroseprävention.

Entzündungsvorgänge und Atherogenese

Die Atherogenese ist durch vielfältige entzündliche (inflammatorische) Prozesse charakterisiert. In diese sind unterschiedliche „Entzündungszellen“ eingeschlossen, so Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen. Wechselwirkungen mit verschiedenen Blutbestandteilen und Interaktionen mit Zellen des Gefäßsystems wie Endothelzellen und glatten Muskelzellen spielen eine Rolle. Verbunden mit einer gesteigerten endothelialen Expression von Adhäsionsmolekülen und einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwand unter dem Einfluss verschiedener atherogener Faktoren gelangen verstärkt neutrophile Granulozyten und Monozyten in den subendothelialen Raum. Die Entzündungszellen werden aktiviert und verschiedene inflammatorisch und atherogen wirkende Moleküle wie Zytokine, Eicosanoide und Wachstumsfaktoren freigesetzt. Ausbildung und Eigen-

schaften von Atheromen und atherosklerotischen Plaques sowie die Wahrscheinlichkeit der Plaqueruptur werden weitgehend durch Entzündungsprozesse mitbestimmt. Unter dem Gesichtspunkt der Atheroskleroseprävention kommt antiinflammatorischen Mechanismen und Vorgängen der Beendigung von Entzündungen eine große Bedeutung zu. In diese sind langketige Omega-3-Fettsäuren einbezogen [6, 7, 8].

Langkettige Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren gehören zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die für Struktur und Stoffwechsel der Körperzellen entscheidende Funktionen besitzen. Die langketigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) nehmen eine Schlüsselrolle ein. Ihre Fettsäurekette ist relativ lang; für EPA beträgt sie 20 Kohlenstoffatome und es sind 5 Doppelbindungen enthalten (C20:5, Omega-3). DHA (C22:6, Omega-3) stellt eine Fettsäure mit 22 Kohlenstoffatomen und 6 Doppelbindungen dar (Abb. 1).

EPA und DHA können zwar im Organismus aus der essenziellen, pflanzlichen Omega-3-Fettsäure Alpha-Linolensäure (ALA) mit 18 Kohlenstoffatomen und 3 Doppelbindungen (C18:3, Omega-3) gebildet werden, doch ist die Konversionsrate sehr niedrig. Hieraus resultiert das gesundheitsfördernde Potenzial der direkten Zufuhr von EPA und DHA mit der Nahrung [9–12].

Antientzündliche, anti-atherogene Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren

Langkettige Omega-3-Fettsäuren wirken einerseits in der Phase der Ausbildung von Entzündungen antiinflammatorisch, indem sie regulierend deren Entwicklung und Ausmaß mitbestimmen. Diese Wirkungen tragen zu den antiatherogenen Effekten der Omega-3-Fettsäuren bei [7, 13, 14]. Wie man in jüngster Zeit erkannte, sind sie andererseits auch in der Periode der programmierten Auflösung von Entzün-

dungen bedeutsam. Sie stellen nämlich Substrate für die Synthese von Lipid-Mediatoren dar, die für die Heilungsphase maßgeblich sind (Tab. 1).

EPA und Arachidonsäure (ARA), eine Omega-6-Fettsäure, konkurrieren bezüglich der Synthese von proinflammatorischen Eicosanoiden. ARA stellt einen Hauptbestandteil der Phospholipide von Entzündungszellen dar. Durch einen höheren Gehalt an EPA wird deren Umwandlung in proinflammatorisch wirkende Prostaglandine und Leukotriene durch Substrathemmung vermindert. Gleichzeitig erfolgt aus EPA die Synthese von Eicosanoiden (Prostaglandine der „3-Serie“ und Leukotriene der „5-Serie“), die gegenüber den aus ARA gebildeten Eicosanoiden weit geringer ausgeprägte oder keine proinflammatorischen Effekte aufweisen [9, 15, 16]. Neben diesen beiden Mechanismen der antiinflammatorischen Wirkung von EPA ist der Effekt von langketten Omega-3-Fettsäuren auf die Genexpression von Signalmolekülen der Entzündung bedeutsam. So wird durch sie die Expression verschiedener Zytokine und Adhäsionsmoleküle herabgesetzt, die für die Entwicklung von Entzündungen eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang ist die verringerte Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-kappa B von Interesse [14, 17].

Derartige Mechanismen der antiinflammatorischen Wirkung von langketten Omega-3-Fettsäuren stehen bereits seit einiger Zeit im Fokus der Atheroskleroseforschung. Sie vermögen positive Effekte dieser Fettsäuren hinsichtlich Prävalenz und Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen zu erklären. Neu erkannt wurde, dass die langketten Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA als Substrate für die Biosynthese von Lipid-Mediatoren der programmierten Beendigung (Auflösung) von Entzündungen dienen, speziell für die Bildung von Resolvinen, Protektinen und Maresinen [8, 17, 18]. Hiermit werden seit Kurzem Fragen nach Zusammenhängen bezüglich Timing und Dauer entzündlicher Prozesse, Ernährung und neuer therapeutischer Möglichkeiten aufgeworfen, die auch für kardiovaskuläre Erkrankungen relevant sein können.

Antientzündliche Wirkungen (Phase der Ausbildung und Aufrechterhaltung von Entzündungen)	Entzündungsauflösende Wirkungen (Phase der programmierten Beendigung/Auflösung von Entzündungen, Heilungsphase)
<ul style="list-style-type: none"> Substrathemmung der Synthese proinflammatorischer Eicosanoide Bildung von Eicosanoiden mit herabgesetzter proinflammatorischer Wirkung Beeinflussung der Expression von Proteinen als Signalmoleküle von Entzündungen 	<p>Synthese von Lipid-Mediatoren im Rahmen der kontrollierten Beendigung von Entzündungen</p> <ul style="list-style-type: none"> Resolvine Protektine Maresine

Tabelle 1: Langketige Omega-3-Fettsäuren in der Regulation der Ausbildung und Auflösung von Entzündungen

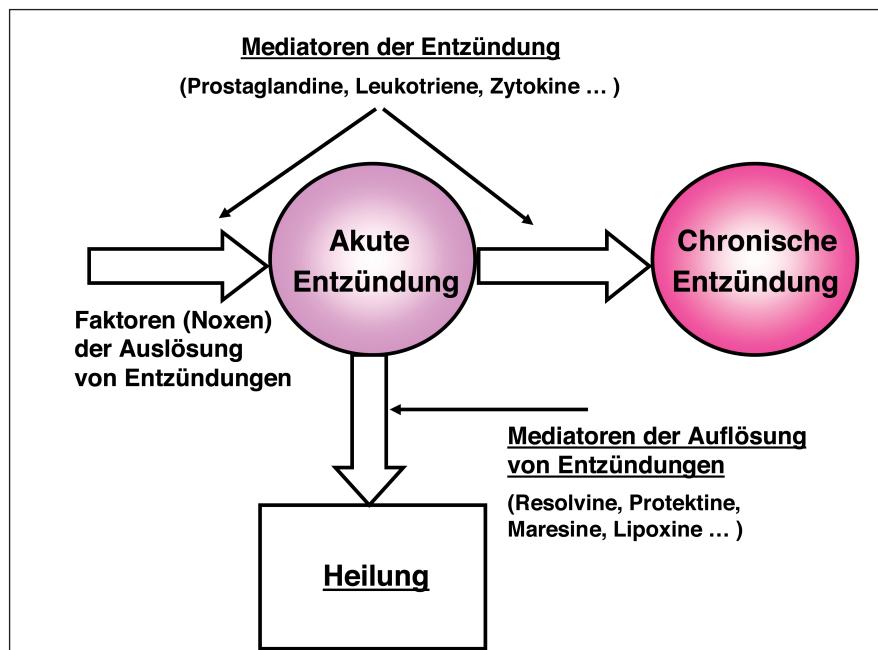


Abbildung 2: Akute/chronische Entzündung und Heilung: Mediatoren der Entzündung und ihrer Auflösung

Auflösung von Entzündungen – ein aktiver Prozess

Früher ging man prinzipiell davon aus, dass die Phase akuter Entzündungen lediglich dadurch beendet wird, dass weniger proentzündliche Signalmoleküle im entzündeten Gewebe synthetisiert werden, nachdem die auslösenden Noxen wirkungslos geworden sind. Demgegenüber weiß man heute, dass das Abklingen von Entzündungen und der Heilungsbeginn damit verbunden sind, dass sich der Stoffwechsel umstellt. Das Muster der Entzündungszellen verändert sich und es werden lokal und zeitlich begrenzt wirkende Botenstoffe (Mediatoren) der Auflösung von Entzündungen synthetisiert [4, 5, 19,

20]. So wirkt der aktive Prozess der Auflösung von Entzündungen denjenigen Vorgängen entgegen, die inflammatorische Vorgänge auslösen und aufrechterhalten. Das relative Verhältnis dieser Stoffwechselvorgänge ist für die zeitliche Begrenzung und für das Ausmaß akuter Entzündungen sowie auch für einen möglichen Übergang in chronische Verlaufsformen bedeutsam (Abb. 2).

Als Substrate für Entzündungen auflösende Mediatoren (Resolvine, Protektine, Maresine, Lipoxine) fungieren mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Resolvine (engl.: resolution = Auflösung; resolvins = resolution phase interaction products) stellen bioaktive Metabolite dar, die durch enzymatisch kataly-

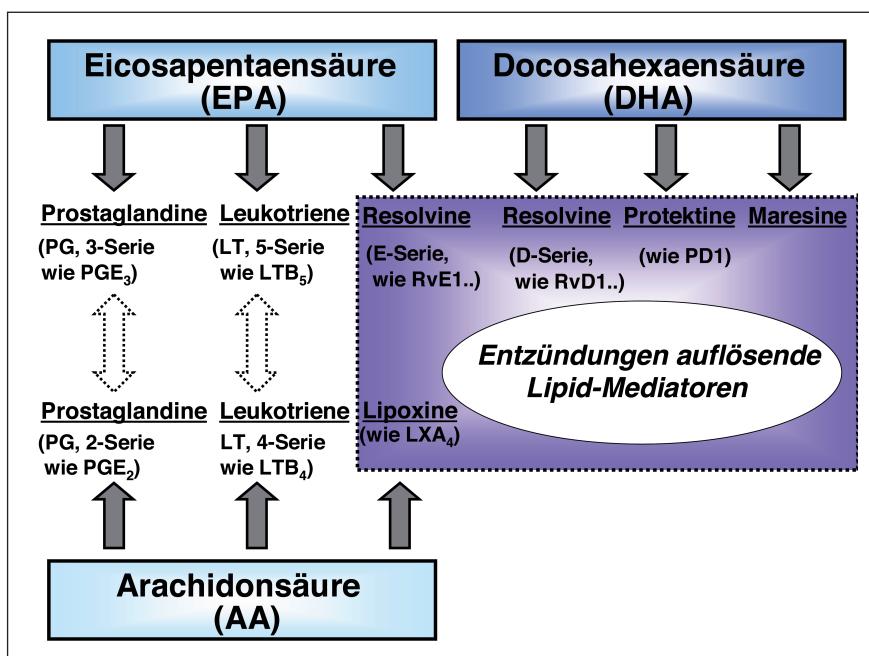


Abbildung 3: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren als Substrate für Lipid-Mediatoren der Entzündung und ihrer Auflösung

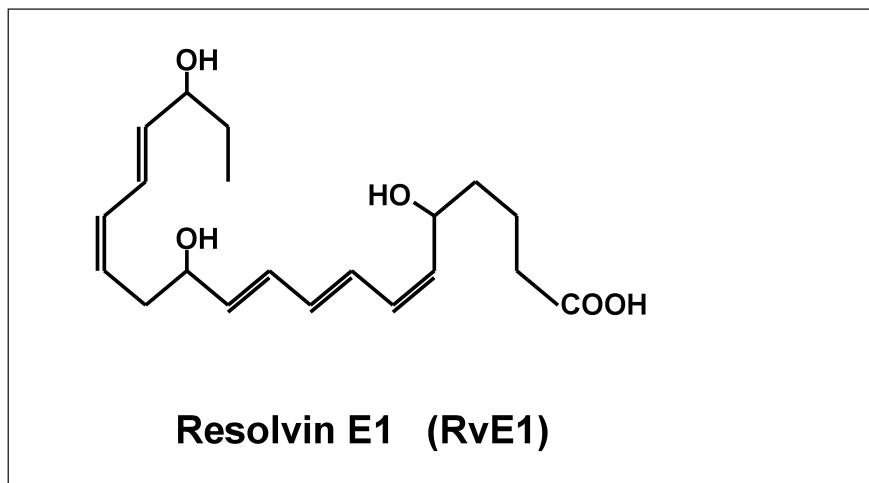


Abbildung 4: Resolvin E1 (RvE1), gebildet aus Eicosapentaensäure (EPA)

Substrat	Mediatoren
Eicosapentaensäure (EPA, C20:5, Omega-3)	Resolvine der E-Serie (RvE1 – RvE2)
Docosahexaensäure (DHA, C22:6, Omega-3)	Resolvine der D-Serie (RvD1 – RvD5) Protektine (PD1 / NPD1) Maresine (MaR1)

Tabelle 2: Aus langkettigen Omega-3-Fettsäuren synthetisierte, entzündungsauf lösende und gewebeprotektiv wirkende Mediatoren

sierte Umwandlung aus langkettigen Omega-3-Fettsäuren entstehen. EPA ist das Substrat für die Resolvine der E-Serie; Ausgangspunkt für die Resolvine der D-Serie stellt DHA dar. Protektine und Maresine werden in weiteren Stoffwechselwegen aus DHA gebildet. Auch Lipoxine gehören zu den Lipidmediatoren der Auflösung von Entzündungen. Ihre Synthese erfolgt aus ARA als Substrat (Abb. 3).

Entzündungsauf lösende Lipid-Mediatoren: Synthese aus Omega-3-Fettsäuren

Mit der Ausbildung von Entzündungen wandern verschiedene „Entzündungszellen“ aus dem Gefäßsystem in das Entzündungsgebiet ein, vor allem Granulozyten, verbunden mit der Synthese von proinflammatorisch wirkenden Molekülen. Im Prozess der Auflösung von Entzündungen, also im Übergang zur Heilungsphase, verändern die Zellen im entzündeten Gewebe ihren Phänotyp und sie synthetisieren vermehrt Resolvine sowie andere Mediatoren, die gewebeprotektiv wirken [5, 21]. Die für die Mediator-Synthese nötigen langkettigen Omega-3-Fettsäuren gelangen aus dem Blutkreislauf in unveresterter („freier“) Form, in erster Linie an Albumin als Trägerprotein gebunden, in das Entzündungsgebiet [22]. Dort stehen sie in Interaktion mit verschiedenen Zellen (Leukozyten, Endothelzellen, Makrophagen und andere) als Substrate zur Verfügung. Dabei handelt es sich um enzymatische Modifizierungen, vor allem um Hydroxylierungen durch unterschiedliche Lipoxygenasen und um die Wirkung von Cyclooxygenase und Cytochrom P-450 [18, 19, 23, 24]. Durch Acetylsalicylsäure (Aspirin®) wird die Cyclooxygenase-vermittelte Synthese von Mediatoren der Entzündungsauflösung verstärkt. Abbildung 4 zeigt die Struktur des aus Eicosapentaensäure (EPA) gebildeten Resolvin E1 (RvE1). Die lokal synthetisierten Lipidmediatoren wirken entzündungsauf lösend und gewebeprotektiv (Tab. 2).

Wirkungen von Mediatoren der Entzündungsauflösung

Resolvine der E- und D-Serie üben vielfältige Effekte bei der Beendigung akuter Entzündungen und im Heilungsprozess aus. Protektine wie PD1, in Gehirn und Nerven als Neuroprotektin NPD1 bezeichnet, besitzen verschiedene gewebeschützende Wirkungen einschließlich der Auflösung von Entzündungen. Maresine (engl.: macrophage mediator in resolving inflammation) wie MaR1 reduzieren die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in das Entzündungsgebiet und stimulieren die Phagozytose-Aktivität von Makrophagen hinsichtlich apoptotischer Zellen [25, 26].

Gegenwärtig werden die molekularen Wirkungen der endogen gebildeten entzündungsauf lösenden Lipidmediatoren untersucht. Als grundlegender Wirkmechanismus konnte die G-Protein-gekoppelte Signalübertragung identifiziert werden. Es zeigte sich, dass die Effekte der Mediatoren durch spezifische, an G-Proteine (Guaninnukleotid-bindende Proteine) gekoppelte Membranrezeptoren vermittelt werden [27]. Der Familie dieser G-Protein-gekoppelten Rezeptoren liegen sogenannte „Sieben-Helix-Membran-Proteine“ (heptahelikale Proteine) zugrunde, welche die Zellmembranen durchdringen [28]. Diese binden spezifisch extrazelluläre Liganden, so auch die aus Omega-3-Fettsäuren synthetisierten entzündungsauf lösenden Mediatoren. Allgemeine Kennzeichen und Wirkungen der im programmierten Prozess der Auflösung von Entzündungen synthetisierten Lipid-Mediatoren sind [22]:

- Die Bildung und Akkumulation erfolgt lokal und zeitlich begrenzt in der Heilungsphase *in vivo*.
- Die Infiltration von neutrophilen Granulozyten wird reduziert.
- Die Phagozytose-Aktivität von Makrophagen gegenüber apoptotischen Leukozyten, anderen zellulären Partikeln und Mikroorganismen wird erhöht.

Darüber hinaus besitzen die einzelnen Mediatormoleküle gruppenspezifische und individuelle Wirkungen, die gegenwärtig Forschungsgegenstand sind.

Unter dem Blickpunkt der Atheroskleroseforschung hat sich eine Reihe interessanter Befunde ergeben.

Bedeutung der Entzündungsauflösung für die Atheroskleroseprävention

Mit der Erkenntnis, dass aktive, programmierte Prozesse die Auflösung von Entzündungen voranbringen, wurde die Hypothese entwickelt, dass sie auch im Rahmen der Atherogenese zu den beeinflussenden Faktoren gehören können [6]. Es zeigte sich zunehmend, dass die Mechanismen der Entzündungsauflösung unter dem Blickpunkt kardiovaskulärer Erkrankungen in vielerlei Hinsicht bedeutsam sind. Einerseits spielen sie direkt in der Gefäßwand eine wichtige Rolle, indem sie die Relation proentzündlicher Faktoren gegenüber antientzündlichen Mechanismen und damit auch die Plaque-Stabilisierung beeinflussen. Andererseits sind sie in die Begrenzung von Entzündungen mit systemischen Wirkungen einbezogen, so beispielsweise von entzündlichen Vorgängen, die mit der Akkumulation von Makrophagen im abdominalen Fettgewebe verbunden sind.

Aus langketten Omega-3-Fettsäuren lokal synthetisierte entzündungsauf lösende Mediatoren üben Effekte auf eine Reihe von „Zielzellen“ aus, die in die Entwicklung der Atherosklerose und ihre Komplikationen unmittelbar eingeschlossen sind: Granulozyten, Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Thrombozyten und andere. Für die Resolvine RvE1 und RvD1 konnten die Wirkmechanismen besonders weitgehend identifiziert werden. Die Bindung von Resolvin E1 (RvE1) erfolgt an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor ChemR23, wobei die anschließende Signalkette einschließlich der Phosphorylierung unterschiedlicher Proteine ebenfalls bekannt ist.

Mit Granulozyten als Zielzellen wird eine verminderte NF-kappa-Aktivierung, eine herabgesetzte proinflammatorische Genexpression und eine abnehmende Infiltration dieser Zellen

bewirkt; Makrophagen werden zu einer gesteigerten Phagozytose-Aktivität befähigt. RvE1 bindet auch an den Rezeptor für das aus ARA gebildete proinflammatorisch wirkende Leukotriene LTB₄. Damit wirkt RvE1 diesem entgegen und hemmt die durch LTB₄ stimulierte Wanderung von Granulozyten durch die Endothelzellmembran [4, 27].

Laufend werden neue Mediatorwirkungen beschrieben, wobei die Befunde in Zellkulturuntersuchungen und Tiermodellen erhoben wurden. Beispielsweise wirken RvE1 und RvD2 auf das Ausmaß der Synthese von Adhäsionsmolekülen für Leukozyten an der Oberfläche von Endothelzellen. Die entsprechende Messenger-RNA-Bildung wird verringert mit dem Effekt einer sinkenden transendothelialen Wanderung von Granulozyten und Monozyten in den subendothelialen Raum. RvE1 und PD1 reduzieren die ADP-stimulierte Thrombozytenaggregation. RvE1 verhindert selektiv die Chemotaxis vasculärer glatter Muskelzellen. Da eine herabgesetzte Phagozytose apoptotischer Zellen durch Gefäßwandmakrophagen in die Pathogenese der Atherosklerose eingeschlossen ist, kommt der RvE1- und Maresin-(MaR1-)Wirkung im Sinne einer gesteigerten Phagozytose eine antiatherogene Bedeutung zu. Weitere Aspekte ergeben sich aufgrund von Beobachtungen zur RvD1-Regulation von Mikro-RNA-Spezies und Transkriptionsfaktoren in Monozyten und Makrophagen [27].

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die aus Omega-3-Fettsäuren endogen gebildeten Resolvine, Protektine und Maresine unterschiedliche Funktionen in Zielzellen kontrollieren, die für die Atherogenese relevant sind. Exzessive Entzündungsvorgänge werden begrenzt, das Ausmaß der Thrombozytenaggregation wird reduziert und die Clearance apoprotischer Zellen beschleunigt.

Mediatoren der Entzündungsauflösung, die aus langketten Omega-3-Fettsäuren gebildet werden, wirken nicht nur im Bereich der Gefäßwand. Sie sind auch in verschiedenen Organen wie in der Leber und im Fettgewebe effektiv,

indem sie auf das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Prozessen Einfluss nehmen. Entsprechende Veränderungen im Stoffwechsel können sich so auf das atherogene Risiko auswirken. Resolvin D1 (RvD1) ist einer der Mediatoren, die das Risiko vermindern. Unkontrollierte Entzündungen gehören bekanntermaßen zu den Mechanismen, die einer Assoziation von Adipositas, Insulinresistenz und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zugrunde liegen. Hierbei spielen Makrophagen im Fettgewebe eine Rolle, verbunden mit der Bildung proinflammatorischer Mediatoren und einer verminderten Synthese von Adiponektin. In diesem Zusammenhang sind Befunde von besonderem Interesse, die als Effekt von RvD1 gegenläufige Veränderungen zeigen, eine verbesserte Glukosetoleranz eingeschlossen [29]. Auf diese Weise vermitteln Resolvine und andere entzündungsauf lösende Lipid-Mediatoren gesundheitsfördernde Effekte von Omega-3-Fettsäuren. Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der Verifizierung der Befunde zur Wirkung von Resolvinen, Protektinen und Maresinen unter dem Aspekt von In-vivo-Wirkungen im menschlichen Organismus.

Neue Wege der Lipidomiks/Metabolomiks

Gegenwärtig werden zunehmend Methoden der Massenspektrometriegetragenen Lipidomiks und Metabolomiks eingesetzt, um Veränderungen im Profil der Lipiddzusammensetzung, des Musters der Lipid-Mediatoren und generell von Stoffwechselveränderungen zu untersuchen. Der Metabolomik, vor allem auch unter Verwendung der Tandem-Massenspektrometrie, kommt hinsichtlich der Aufklärung von Eicosanoid- und Docosanoid-Wirkungen eine große Bedeutung zu [19]. So konnten grundlegende Fragen der Bildung und Wirkung von entzündungsauf lösenden Lipid-Mediatoren geklärt werden. Auf dem Gebiet der Atheroskleroseforschung bestehen vielfältige Anwendungsmöglichkeiten [30, 31]. Es wurde erkannt, dass der relative

Anteil an EPA und DHA enthaltenden Cholesterolen in der sich atherosklerotisch verändernden Gefäßwand erniedrigt ist und dass ähnliche Veränderungen im Vergleich von stabilen mit instabilen atherosklerotischen Plaques vorliegen [32].

Im Rahmen der funktionellen Metabolomik hat sich in neuester Zeit das Wissen um die Effekte aktiver DHA-Metabolite wesentlich erweitert [33]. Es ist zu erwarten, dass durch den Einsatz der Methoden der Metabolomik/Lipidomik grundlegende neue Einsichten gewonnen werden können, die Zusammenhänge zwischen sich ändernden Lipidspezies- und Lipid-Mediator-Profilen in einzelnen Phasen der Atheroskleroseprogression sowie vor allem auch unter dem Einfluss der Ernährungsweise und therapeutischer Strategien betreffen.

Forschungsbedarf und Aspekte der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren

Forschungsbedarf besteht hinsichtlich weiterer Untersuchungen zur Regulation der Entzündungsauflösung, insbesondere bezüglich des Stellenwerts im menschlichen Organismus sowie zu Aspekten der Krankheitsprävention und Therapie. Da die aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren gebildeten Lipid-Mediatoren der Auflösung von Entzündungen eine Gruppe von Verbindungen mit therapeutischem Potential darstellen, werden Ansatzpunkte einer direkten pharmakologischen Intervention gesehen [4]. In diesem Zusammenhang sind noch sehr viele Fragen offen, so beispielsweise Gesichtspunkte der lokalen Wirkung und der kurzen Lebensdauer am Entzündungsort sowie des geeigneten Timings im Prozess der Entzündung. Die entsprechenden Grundlagen sind als Voraussetzung einer potenziell möglichen Therapie entzündlicher Erkrankungen mit Resolvinen, Resolin-Analoga oder im ähnlichen Sinne wirkenden Mediatoren zu klären.

Da langketige Omega-3-Fettsäuren für die endogene Synthese von Mediatoren der Auflösung von Entzündungen als

Substrate dienen, ist die alimentäre Beeinflussung dieser Prozesse besonders interessant. Seit Längerem sind die kardioprotektiven Effekte von Omega-3-Fettsäuren bekannt, speziell auch antiinflammatorische Wirkungen [7, 8, 9, 13]. Es ergibt sich die Frage, inwieweit die Zufuhr von EPA und DHA die endogene Biosynthese von Resolvinen, Protektinen und Maresinen beeinflusst. In diesem Zusammenhang sind ernährungswissenschaftliche Aspekte der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren bedeutsam.

Als Substrate für die Bildung von entzündungsauf lösenden Mediatoren müssen die langketigen Omega-3-Fettsäuren unmittelbar im Entzündungsgebiet zur Verfügung stehen. Untersuchungen hierzu haben gezeigt, dass sie aus der Blutzirkulation als freie, an Albumin gebundene Fettsäuren an den Entzündungsort gelangen, mit dem Einstrom von Albumin und parallel zur Wanderung von Leukozyten. Hieraus ergibt sich, dass die Spiegel der Omega-3-Fettsäuren im Blutkreislauf unmittelbar in die Kontrolle der Entzündungsprozesse und deren Auflösung einbezogen sind [22]. In den inflammatorischen Zellen werden EPA und DHA in Membran-Phospholipide eingebaut, in erster Linie in die sn-2-Position konkurrierend mit ARA. Zur Mediator-Synthese werden sie aus diesen selektiv durch Phospholipasen freigesetzt. Wie verschiedene Untersuchungen bestätigt haben, ist die Fettsäurezusammensetzung der Membran-Phospholipide verschiedener Zellen im Entzündungsgebiet von der Ernährungsweise abhängig. Eine Supplementierung mit Fischöl erhöht deren EPA- und DHA-Gehalt bei erniedrigtem ARA-Anteil [34, 35]. Unter dem Aspekt der Biosynthese von Resolvinen, Protektinen und Maresinen ergeben sich hieraus grundlegende Schlussfolgerungen. Eine Supplementierung könnte den Bestand an langketigen Omega-3-Fettsäuren so auffüllen, dass sie ausreichend verfügbar sind, wenn der Bedarf während entzündlicher Prozesse ansteigt. Viele Wirkungen von Lipid-Mediatoren der Auflösung von Entzündungen wurden in experimentellen Krankheitsmo-

dellen durch alimentäre Zufuhr von EPA/DHA verifiziert. Untersuchungen mit transgenen Mäusen, die Omega-3-Desaturase exprimieren, haben eine gesteigerte Synthese von Resolvinen und Protektinen bei erhöhten Spiegeln an langketigen Omega-3-Fettsäuren ergeben. Diese Befunde weisen darauf hin, dass die Verfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren die Synthese von entzündungsauf lösenden Lipid-Mediatoren determiniert [4]. Somit kommt der Versorgungslage mit langketigen Omega-3-Fettsäuren auch unter dem Aspekt der Auflösung von Entzündungen eine Bedeutung zu. Da insbesondere die Konzentration in Zellmembranen und damit Geweben eine Rolle spielt, erscheint eine langfristig ausreichende Zufuhr angezeigt zu sein. Die allgemeine kardioprotektive Wirkungsweise von Omega-3-Fettsäuren konnte in den zurückliegenden Jahren durch epidemiologische und klinische Studien gut belegt werden [7, 9, 13, 15, 17]. EPA und DHA verringern die kardiovaskuläre Mortalität. So wurden und werden zahlreiche klinische Studien zur Supplementierung mit diesen langketigen Omega-3-Fettsäuren bei verschiedenen Gruppen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und auch Diabetes mellitus durchgeführt. Unterschiedliche, teilweise kontroverse Resultate sind damit verbunden, dass die Wirksamkeit einer Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren wesentlich von der aktuell eingesetzten Pharmakotherapie abhängig ist.

In der Primärprävention besitzen die langketigen Omega-3-Fettsäuren generell einen hohen Stellenwert. In diesem Zusammenhang wurden Empfehlungen für die Grundversorgung auf Bevölkerungsebene und auch für Patienten mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen abgeleitet [9, 11, 16, 37, 38].

Die Ernährungsweise ist für die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren sehr wesentlich [9, 10]. Da die pflanzliche Omega-3-Fettsäure Alpha-Linolensäure (ALA) im menschlichen Organismus nur unzureichend in EPA und DHA umgewandelt wird, ist die direkte

Zufuhr dieser langketigen Omega-3-Fettsäuren bedeutsam. So kann deren gesundheitsförderndes Potenzial zur Geltung kommen. EPA und DHA sind reichlich in Fischen enthalten, besonders in Lachs, Hering, Makrele, Sardine, Thunfisch und anderen fettreichen Meeresfischen, in speziellen Mikroalgen (z.B. *Ulceria*) und in Krill. Auch Eier und Geflügelfleisch enthalten geringe Mengen DHA. Es werden Fischöl-Kapseln, Omega-3-Öl und Kapseln mit DHA-Algenöl angeboten sowie mit Omega-3-Fettsäuren angereicherte Produkte wie DHA-reiche Eier, Omega-3-Margarine und -Joghurt sowie Omega-3-Brot und -Brötchen. Der Arbeitskreis Omega-3 e.V. empfiehlt der Allgemeinbevölkerung, durchschnittlich täglich mehr als 300 Milligramm EPA/DHA aufzunehmen, auch im Sinne der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen [9, 16, 39]. Dies ist durch ein gemischtes Versorgungskonzept realisierbar, das den Konsum von Fisch, die Bevorzugung von ALA-reichen Pflanzenölen gegenüber Ölen mit hohem Linolsäure-Gehalt, den Verzehr von mit EPA und DHA angereicherten Produkten und situationsbedingt die Einnahme von Präparaten zur Nahrungsergänzung wie Fischöle einschließt [40].

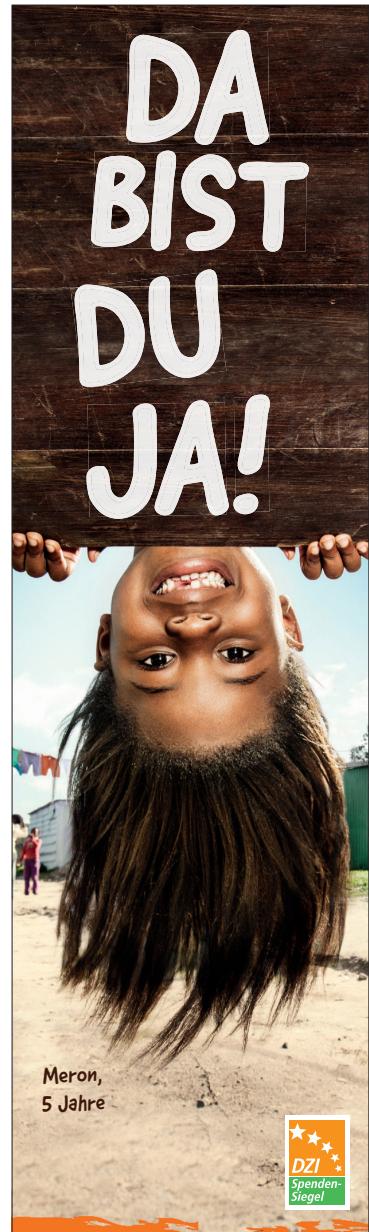
Ergänzende bilanzierte Diäten sind entsprechend definierten Zweckbestimmungen zur Versorgung mit langketigen Omega-3-Fettsäuren verfügbar. Sie dienen der Behandlung von Personen, bei denen eine normale Ernährung nicht ausreichend ist. Für Patienten mit Hypertriglyceridämie und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen langketige Omega-3-Fettsäuren in Form von Arzneimitteln zur Verfügung.

Den multiplen Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren und ihren gesundheitsfördernden Effekten liegen unterschiedliche Mechanismen zugrunde. Mit der Entdeckung ihrer Substratfunktion für Resolvine, Protektine und Maresine, Familien von entzündungsauf lösenden Lipid-Mediatoren, wird eine neue Facette in diesem Bild hinzugefügt. □

Literatur

- 1 Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
- 2 Koenig W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A. Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. *Dtsch Ärztebl* 2003; 100:A117-A126
- 3 Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Brit J Pharmacol* 2008;153:S200-S215
- 4 Bannenberg GL. Resolvins: Current understanding and future potential in the control of inflammation. *Curr Opin Drug Discovery Dev* 2009;12:644-658
- 5 Serhan CN. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J* 2011;25:1441-1448
- 6 Cheng YX, Wang JF, Nie RQ, Zhou SX. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: The new hope of atherosclerotic diseases. *Med Hypoth* 2008;71:237-240
- 7 von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular diseases. Bremen: UNIMED Verlag; 2010
- 8 Calder PC. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1073-1080
- 9 Hamm M, Neuberger D. Omega-3 aktiv – Gesundheit aus dem Meer. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft; 2008
- 10 Kasper H. Ernährungsmedizin und Diätetik, 11. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009
- 11 Singer P. Praktische Aspekte bei der Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren. *Ernährung und Medizin* 2010; Suppl S1:3-18
- 12 Richter V, Hamm M. Stellenwert der Omega-3-Fettsäuren in unterschiedlichen Lebensperioden, kinderkrankenschwester 2011;30:207-210
- 13 Richter V, Rassoul F, Hamm, M. Omega-3-Fettsäuren und kardiovaskuläres Risiko: Konsens trotz weiteren Forschungsbedarfs. *Perfusion* 2008;21:50-55
- 14 Calder PC. Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and Pharma. *Eur J Pharmacol* 2011;668:S50-S58
- 15 Singer P. Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren? Frankfurt/Main: Umschau Zeitschriftenverlag Breitenstein; 2000
- 16 Richter V, Hamm M, Löhlein I, Bahri D, Kasper H, Klör HU, Neuberger D, Singer P, Wahrburg U. Langketige Omega-3-Fettsäuren: Bedeutung und Versorgungskonzept. *Dtsch Apoth Ztg* 2011; 151:2953-2957
- 17 Sudheendran S, Chang CC, Deckelbaum RJ. Saturated fatty acids: effects on the arterial wall. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;82:205-209
- 18 Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: an update. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:1260-1273

- 19 Yang R, Chiang N, Oh SF, Serhan CN. Metabolomics – lipidomics of eicosanoids and docosanoids generated by phagocytes. *Curr Protoc Immunol* 2011;14:Unit 14. 26
- 20 Weylandt KH, Chiu CY, Gomolka B, Waechter SF, Wiedenmann B. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: Towards an understanding of resolving and protecting formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012;97:73-82
- 21 Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation. *Circ Res* 2010;107:1170-1184
- 22 Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation. *Am J Pathol* 2010;177:1576-1591
- 23 Seki H, Sasaki T, Ueda T, Arita M. Resolvinas as regulators of the immune system. *Scientif World J* 2010;10:818-831
- 24 Arnold C, Konkel A, Fischer R, Schunck WH. Cytochrome P450-dependent metabolism of ω-6 and ω-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Reports* 2010;62:536-547
- 25 Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, Ji RR, Zhu M, Petasis NA. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J* 2012;26:1755-1765
- 26 Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, Oh SF, Spite M. Maresins: novel macrophage mediators with potent anti-inflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009;206:15-23
- 27 Fredman G, Serhan CN. Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution. *Biochem J* 2011;437:185-197
- 28 Hofmann E. Medizinische Biochemie systematisch, 4. Aufl. Bremen: UNIMED Verlag; 2006
- 29 Hellmann J, Tang Y, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese diabetic mice. *FASEB J* 2011;25:2399-2407
- 30 Ekoos K, Jänis M, Tarasov K, Hurme R, Laaksonen R. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:273-281
- 31 Goonewardena SN, Prevette LE, Desai AA. Metabolomics and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:267-272
- 32 Spite M, Serhan CN. Lipid signatures of unstable atheromas: Fossils or a step toward personalized lipidomics-metabolomics? *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:215-217
- 33 Shinohara M, Mirakaj V, Serhan CN. Functional metabolomics reveals novel active products in the DHA metabolome. *Front Immunol* 2012;3:81
- 34 Healy DH, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, Newsholme P. Effect of low to moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids* 2000;35:763-768
- 35 Faber J, Berkhouit M, Vos AP, Sijben JB, Calder PC, Garsse J, van Helvoort A. Supplementation with a fish oil-enriched, high-protein medical food leads to rapid incorporation of EPA into white blood cells and modulates immune responses within one week in healthy men and women. *J Nutr* 2011;141:964-970
- 36 Singer P, Löhlein I. Erhöhung von LDL-Cholesterin durch Omega-3-Fettsäuren – kein Hinweis auf KHK-Risiko. *Ernährung und Medizin* 2012;27:67-72
- 37 Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD, Colombo J, Cunnane SC, Holden JM, Klurfeld DM, Morris MC, Whelan J. Toward establishing dietary reference intake for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr* 2009;139:804S-819S
- 38 Bresson JL, Flynn A, Heinonen M, Hulshof K, Korhonen H, Lagiou P, Lovik M, Marchelli R, Martin A, Moseley B, Przyrembel H, Salminen S, Strain S, Strobel S, Tetens I, van den Berg H, van Loveren H, Verhagen H. Labelling reference intake values for n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids: scientific opinion of the panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to labelling reference intake values for n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *EFSA J* 2009;1176:1-11
- 39 Arbeitskreis Omega-3. URL: www.ak-omega-3.de/; Zugriff 12.09.2012
- 40 Hamm M, Ellrott T, Terlinden S, Vormann J. NEM in der fachlichen und öffentlichen Diskussion. *Dtsch Apoth Ztg* 2010;150:3906-3915



Viele Kinder
wie Meron
suchen Hilfe.
WERDE PATE!



Für die Verfasser:

Prof. Dr. Volker Richter
Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische
Chemie und Molekulare Diagnostik
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 27
04103 Leipzig
E-Mail: Vwrichter@aol.com