



Dr. med. Rainer Spichalsky

Omega-3-Fettsäuren – Entzündungshemmer bei rheumatischen Erkrankungen

Der rheumatische Formenkreis

Wenn PatientInnen vom Rheuma sprechen, so beziehen sie sich in der Regel auf die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Zumeist ist jedoch die rheumatoide Arthritis (RA) gemeint. Diese autoimmune Systemerkrankung zeichnet sich pathogenetisch durch eine chronische, in Schüben verlaufende Entzündung der Gelenkinnenhaut aus. Sekundär kommt es zur Zerstörung des Gelenkknorpels und des gelenknahen Knochens. Typisch für die rheumatoide Arthritis ist, dass mehrere Gelenke betroffen sind, insbesondere an Hand- und Fingerknöcheln. Laut dem Versorgungsatlas wurde für 2014 die epidemiologische Prävalenz der RA auf 1,23 % in Deutschland geschätzt. Das bedeutet für Deutschland > 800.000 betroffene PatientInnen. Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer (1,7 vs. 0,7 %) [1].

Häufigkeit der betroffenen Gelenke*	
Knie	61 %
Hufte	38 %
Fingergelenke	29 %
Schulter	27 %
Lendenwirbelsäule	27 %
Halswirbelsäule	26 %
Sprunggelenke	11 %
Ellenbogen	8 %
* Mehrfachnennungen möglich [1]	

Die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises umfassen insgesamt etwa 450 verschiedene Krankheiten und beziehen sich im Weiteren auf alle entzündlichen und degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenveränderungen, Krankheiten der Weichteile (Weichteilrheumatismus), systemische Bindegewebs- und Gefäßerkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden) und eine Manifestation bestimmter Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. der Gicht. Auch die Arthropathia psoriatica, die Bechterew Erkrankung sowie die Polymyalgia rheumatica zählen dazu. Das **Leitsymptom dieser Erkrankungen ist die Entzündung**, wobei das Entzündungsgeschehen nicht nur den Krankheitsfortschritt, sondern insbesondere auch den Beschwerdestand der PatientInnen bestimmt.

Therapie in der Evidence Based Medicine

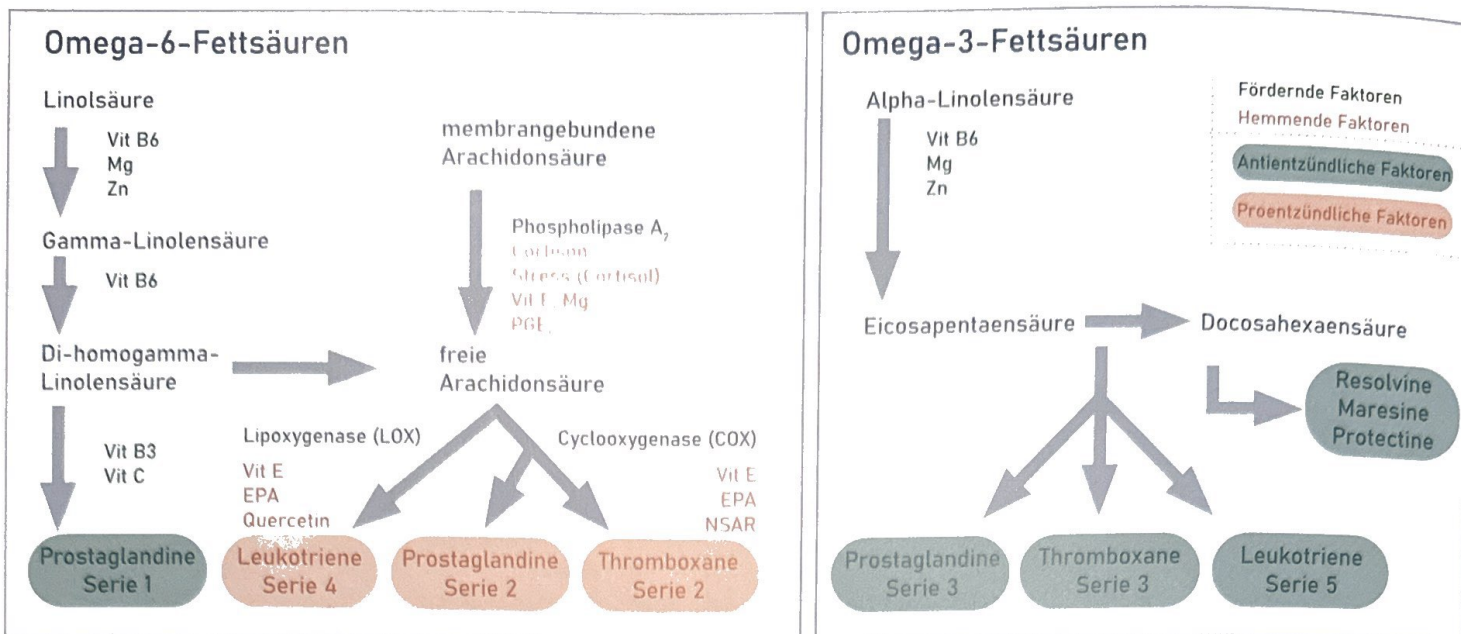
Im Allgemeinen erfolgt die Therapie mit physikalischen und medikamentösen sowie operativen Therapien. Medikamentös kommen in der Regel nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoide zum Einsatz. Dabei bringen diese nicht nur Linderung mit sich. Bei der großen Mehrzahl handelt es sich um organische Säuren, die sich im Entzündungsmilieu

anreichern. So können die NSAR auf Dauer das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse fördern [2]. Auch kann durch den übermäßigen Gebrauch von Schmerzmitteln ein Dauerschmerz (z.B. im Kopf) entstehen [3]. Die Kosten für Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in Deutschland belaufen sich auf viele Milliarden Euro jährlich. In den letzten Jahren haben neuere Basistherapeutika wie Leflunomid und Anakinra sowie die TNF-Alpha-Blocker und das altbewährte Standardbasistherapeutikum Methotrexat (MTX) einen großen Erfolgserfolg angetreten. Jeder fünfte RA-Patient wurde zwischen 2000 und 2014 mit einer Kombination von mindestens zwei Basismedikamenten behandelt (zumeist MTX und ein Biologikum). Basistherapeutika kamen zudem in den letzten Jahren zunehmend früher im Krankheitsverlauf zum Einsatz [4].

Rolle des Fettsäurestoffwechsels

Die rheumatoide Arthritis geht mit zahlreichen weiteren chronisch entzündlichen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Insulinresistenz, dem metabolischen Syndrom und Sarkopenie einher. Sie ist daher gekennzeichnet von einer hohen Mortalität. Bis heute ist noch nicht geklärt, welches Antigen die Autoimmunreaktion der RA hervorruft. Sicher aber ist, dass durch die **entzündlich-immunologische Reaktion** vermehrt proinflammatorische Zytokine, Leukotriene, Prostaglandine der Serie 1 und 2, proteolytische Enzyme und reaktiv-spezifische Sauerstoffradikale freigesetzt werden. Hierbei spielt der Fettsäuren-Stoffwechsel eine entscheidende Rolle.

Die langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (FS) Arachidonsäure (AA), Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) werden zu **hormonartigen Wirkstoffen, den Eikosanoiden** metabolisiert. Dies geschieht bis auf wenige Ausnahmen durch kontrollierte Oxidation. Man könnte auch sagen, dass die Natur die Neigung der ungesättigten Fettsäuren, mit Sauerstoff zu reagieren, Schritt für Schritt unter ihre enzymatische Kontrolle gebracht hat. Die Omega-6-FS AA hat eine wichtige Rolle in der Vermittlung **entzündungsfördernder Impulse über die Bildung der Prostaglandine der Serie 2**. Ein Zuviel an AA ist damit auch verantwortlich für überschießende Entzündungsreaktionen, insbesondere im Autoimmunbereich. Demgegenüber sind die **Prostaglandine der Serie 3, die aus EPA und DHA entstehen, maßgeblich für die Dämpfung dieser Entzündungsprozesse** verantwortlich. Mit anderen Worten: Gut und Böse liegt hier im gleichen biochemischen Zyklus begründet.



Cyclooxygenasen – Regulatoren der Prostaglandinsynthese

Die Fettsäuren selbst haben keine Stoffwechselfunktion. Jedoch werden sie unter Einwirkung von Cyclooxygenasen (COX) in die Eikosanoide umgewandelt. Hierbei findet sich in nahezu allen Zellen die COX-1, während die COX-2 nur in ausgewählten Organen wie Gehirn, Lungen, Niere und Hoden gebildet wird. Aus der AA werden mit Hilfe der COX Prostaglandine und Thromboxane der Serie 2 hergestellt. Auf diesem Weg nimmt die COX-2 Einfluss auf den Entzündungsvorgang, die Schmerzsensibilisierung und die Temperaturerhöhung. Denn die Prostaglandine führen zur Vasodilatation, zur Bronchokonstriktion und zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Thromboxan fördert die Thrombozytenaggregation und führt zur Vasokonstriktion.

Aspirin war einer der ersten Hemmstoffe der COX. Der Wirkmechanismus beruht auf einer irreversiblen Hemmung der PH2-Synthase, der Ausgangssubstanz für Prostaglandine und Thromboxane. Dementsprechend folgt eine verringerte Bildung der Prostaglandine und eine Milderung der durch sie verursachten Symptome. Jedoch ist hierbei zu beachten, **dass sämtliche Prostaglandine gehemmt werden**. Die Prostaglandine der Serie 3 wirken jedoch antiinflammatorisch und verringern die Entstehung von Prostaglandinen der Serie 2. Die Prostaglandine der Serie 1 wirken ebenso antiinflammatorisch und bewirken neben einer starken Entzündungshemmung die Verringerung der Blutgerinnung. Eine **Hemmung der COX ist also nicht ausschließlich positiv zu bewerten**. Die Evolution hat alles auf das Zusammenspiel zwischen Entzündungsförderung und -hemmung ausgelegt. Eine Entzündungsreaktion ist als Reparaturreaktion des Körpers lebensnotwendig, eine überschießende Entzündungsreaktion muss jedoch unbedingt vom Körper reguliert werden. Wie immer im Leben ist die Balance hier von entscheidender Bedeutung.

Entzündungshemmung durch EPA und DHA

Grundsätzlich kann der Körper die AA über tierische Fette aus der Nahrung aufnehmen. Andererseits kann er sie auch aus

der essenziellen Omega-6-FS Linolsäure (LA, z.B. aus Sonnenblumenöl) über die Zwischenstufen Gamma-Linolensäure (GLA) und Di-homogamma-Linolensäure (DGLA) synthetisieren. Arachidonsäure ist somit semi-essenziell. Nachdem in der heutigen Zeit das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-FS so dramatisch angestiegen ist, kommt der Zufuhr bzw. der Bildung von EPA eine entscheidende Bedeutung zu. Eine Anreicherung von EPA und DHA in den Phospholipiden der Zellmembranen und eine Abnahme der AA-Konzentration, führt dazu, dass beim Abbau von Phospholipiden durch Phospholipasen vermehrt EPA und nur noch in geringem Umfang AA freigesetzt wird. Somit kann auf diese Weise die **Bildung proentzündlicher Eikosanoide reduziert** werden. Gleichzeitig werden die **anti-entzündlichen Kapazitäten gestärkt** und langfristig wieder ein Gleichgewicht hergestellt. Zudem werden Diäten, die reich an Omega-3-FS **in Form von EPA und DHA** sind, mit geringerer arterieller Steifigkeit bei Patienten mit zugehöriger rheumatoider Arthritis begleitet [5].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gabe langkettiger Omega-3-FS (EPA & DHA) antiinflammatorische Wirkungen besitzt. Diese entsteht durch die Absenkung der AA-Konzentration in Zellen und Gewebe, die Inhibierung der Bildung von Prostaglandinen der 2er-Serie und Leukotrienen der 4er-Serie sowie die vermehrte Bildung antiinflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene. Darüber hinaus haben langkettige Omega-3-FS eine **ganze Reihe weiterer antiinflammatorischer Wirkungen**. Zum Beispiel mindern sie die Bildung proinflammatorischer Zytokine und reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), reduzieren die Expression von Adhäsionsmolekülen und des nukleären Transkriptionsfaktors NFκB und begünstigen die Bildung u.a. von Resolvinen, die antiinflammatorische Eigenschaften haben [6].

Der Omega-3 Spiegel ist entscheidend

Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass die klinische Anwendung von EPA & DHA in zahlreichen Fällen der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises günstige Wirkungen im Sinne einer Reduktion der Zahl geschwollener Gelenke, eines reduzierten Schmerzes, verminderter Morgensteifigkeit und vor allem **Senkung des Bedarfs an NSAR** hat. Die eingesetzte Dosis



schwankt hierbei zwischen 2 und 7 g EPA & DHA pro Tag. Am besten hat in Studien der Therapieansatz abgeschnitten, der neben einer Gabe von 4 g pro Tag auch eine Reduktion von AA über eine angepasste Diät mit einbezog [7].

Neueren Studien zufolge zeigt sich aber, dass es hier - wie auch in vielen anderen Bereichen der orthomolekularen Medizin - notwendig ist, den Therapieerfolg messtechnisch zu kontrollieren. Es kommt also nicht ausschließlich auf die Dosierung an, sondern auf das, was in unserem Körper ankommt [8]. Der 200 Jahre alte Ausspruch von Herrn Hahnemann, „Wir leben nicht von dem, was wir essen, sondern von dem, was wir verdauen“, trifft also auch auf diesen Bereich zu. Messen sollte man den **HS-Omega-3 Index®** nach Prof. von Schacky, der derzeit als **valide Möglichkeit der Therapiekontrolle** angesehen werden muss. Der Index gibt den Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in der Erythrozytenmembran an, wobei ein höherer Wert zwischen **10 - 11 % bei rheumatischen Patienten** anzustreben ist.

Die wichtigsten Studien zum Thema

Omega-3-FS waren bei Teilnehmern mit einem Risiko für zukünftige rheumatoide Arthritis umgekehrt mit der Positivität des antizyklischen citrullinierten Peptids (Anti-CCP) assoziiert. Die potenzielle Schutzwirkung von Omega-3-FS auf die RA-bedingte Autoimmunität kann bei Personen am ausgeprägtesten sein, die eine genetische Anfälligkeit für RA der HLA-Klasse II aufweisen [9].

In einer der bisher größten, doppelblind durchgeführten, Placebo-kontrollierten und randomisierten Studien zu diesem Thema, wurde gezeigt, dass die Supplementierung von Fischlebertran mit 2,2 g EPA und DHA pro Tag die tägliche Einnahme der NSAR bei fast 40 % der RA-Patienten um mehr als 30 % reduzieren kann [10]. Die Beweise für die Verwendung von Fischöl zur Linderung von Schmerzen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis waren insgesamt signifikant [11].

Fischölergänzung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden in den letzten zwei Jahrzehnten untersucht. Diese Studien haben eindeutig potenziell vorteilhafte Veränderungen des Zytokin- und Eikosanoid-Metabolismus gezeigt. Europäische klinische Studien haben eine signifikante Schmerzreduktion bei Patienten mit RA gezeigt, die zusätzlich mit Vitamin E behandelt wurden [12].

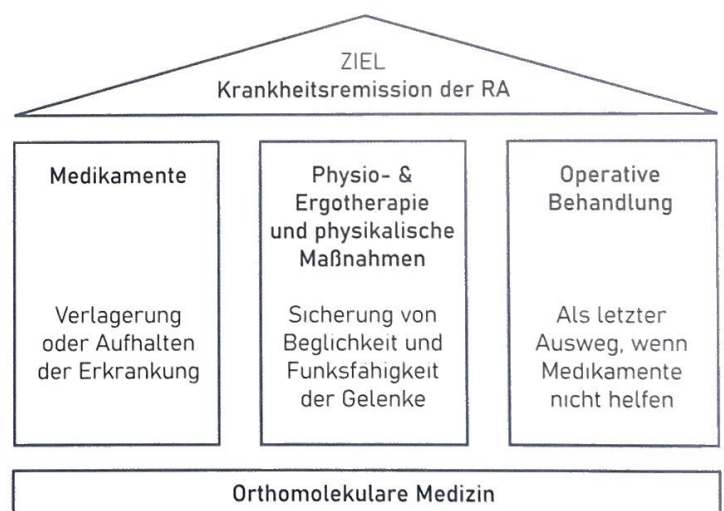
Die Ergänzung mit Omega-3-FS könnte eine vielversprechende therapeutische Option darstellen, um viele Merkmale der RA besser kontrollieren zu können. Der Einfluss von Omega-3-FS auf das radiologische Fortschreiten und die Synovial-Histopathologie sowie ihre Rolle bei der frühen Arthritis und die Kombination mit Biologika wurden allerdings noch nicht untersucht. In einer Pilotstudie wurde die Wirkung von Omega-3-FS in Synovialgeweben des Kiefergelenks von Ratten mit induzierter Arthritis nachgewiesen [13]. Zusammenfassend konnte Omega-3 den Schaden im Kiefergelenk erfolgreich reduzieren.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Omega-3-FS die Entwicklung von RA verhindern, den Muskelstoffwechsel verbessern und die Muskelatrophie bei übergewichtigen und insulinresistenten Personen begrenzen könnten. Daher sollte eine Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS eine vielversprechende

Strategie sein, um der Muskellipotoxizität entgegenzuwirken und Komorbiditäten bei RA-Patienten vorzubeugen [14].

Aus meiner klinischen Erfahrung

Chronische SchmerzpatientInnen aus dem rheumatischen Formenkreis sind PatientInnen, die jahrelang mit COX-2-Hemmern der modernen Generation, aber auch mit NSAR oder Aspirin in Eigenregie behandelt wurden. Dies führt beim Dauergebrauch neben vielen anderen Problemen auch dazu, dass der **gesamte Fettsäuren-Stoffwechsel durch Hemmung der COX eingeschränkt** wird. Trotz des Versprechens der pharmazeutischen Industrie, dass wir spezifische COX-2-Hemmer besitzen, kommt es immer wieder zu „Kollateralschäden“ durch Hemmung der so wichtigen entzündungshemmenden Prostaglandine der Serie 3. Dies führt dazu, dass die Balance zulasten der Prostaglandine der Serie 2 und der Leukotriene der Serie 4 verschoben wird. Ich bezeichne dies dann immer als **den ausgebrannten Rheumatiker**, der nach jahrelanger Einnahme von Schmerzmitteln nicht mehr in der Lage ist, selbst in irgendeiner Form modifizierend im Bereich seines Entzündungsgeschehens einzugreifen. 40 Jahre Medizin haben mich gelehrt, demütig gegenüber der Biologie zu sein und zu begreifen, dass die Evolution uns eine Menge Instrumente an die Hand gegeben hat, Krankheiten selbst zu modifizieren. Nicht die Tatsache, dass ein bildgebendes Verfahren einen Knorpelschaden zeigt, erklärt die Schmerzen des Patienten, sondern die Funktionalität und der Entzündungszustand des Patienten führen dazu, dass das Beschwerdebild sich in klassischer Weise ausbildet. Hier kann man nur mit massiver orthomolekularer Unterstützung dieses Entzündungsgeschehen und somit die Fettsäure-Balance wieder in Richtung der Prostaglandine der Serie 3 verschieben.



nach dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.v. www.bdrh.de

Hierzu gehört neben einer **Hochdosistherapie mit Omega-3-FS (bis 4.000 mg EPA+DHA täglich)** auch eine kurzfristige hohe Dosis an Vitamin E (1.200 mg/Tag für ca. 2-3 Monate; anschließend eine weitere Erhaltungsdosis zwischen 300 und 600 mg Vitamin E/Tag). Darüber hinaus ist die Einstellung des Selen-Spiegels bei ca. 150 ng/ml, ein Vitamin D-Spiegel von mindestens 40-60 ng/ml und eine suffiziente Einstellung mit Magnesium anzuraten. Auch Entzündungsmediatoren wie das Histamin

sollten berücksichtigt werden. Ich habe bei vielen PatientInnen das Entzündungsgeschehen deutlich reduzieren können und den Zustand wieder so weit herstellen können, dass sie sich im Bereich der Physiotherapie eine Intensivierung der physiotherapeutischen Anstrengungen zutrauen und damit die zweite Säule der Behandlung ganz entscheidend verbessern konnten. Meine persönliche Erfahrung bei beidseitiger Gonarthrose zeigte mir, dass die **orthomolekulare Therapie erfolgversprechender als die Therapie mit COX-2 Hemmern** ist. Wenn ich etwas spürte, dann war es das Vergessen auch nur einer Dosis von 4 g EPA und DHA in Form von Fischöl – zumindest so lange, bis mein Omega-3 Index bei 11 % eingestellt war.

Plädoyer

Es gibt viele potenziell veränderbare Lebensstilfaktoren, die das RA-Risiko beeinflussen können. Das **Rauchen** von Zigaretten hat die stärkste Evidenzbasis als veränderbares Lebensstilverhalten für ein erhöhtes seropositives RA-Risiko. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass **Übergewicht** das RA-Risiko erhöhen kann, obwohl dieser Effekt je nach Geschlecht, serologischem Status und Alter zu Beginn der RA unterschiedlich sein kann. Die Einnahme von **Mikronährstoffen** in Form von Nahrungsergänzungsmitteln kann auch das RA-Risiko beeinflussen. Insgesamt gesündere Muster wie höherer Fischkonsum bzw. die **Aufnahme von Omega-3-FS** und **mäßiger Alkoholkonsum** können das RA-Risiko verringern, während der **Konsum von Koffein** und **zuckerhaltigem Soda** das RA-Risiko wieder erhöhen kann [14].

Der Lebensstil kann bei der Entwicklung der rheumatoiden Arthritis sehr wichtig sein. Daher kann eine Änderung des Verhaltens den Beginn der RA verzögern oder sogar verhindern. 1736 sprach Benjamin Franklin den berühmten Satz „*Eine Unze Prävention ist ein Pfund Heilung wert*“ nicht als Gesundheitswarnung aus, sondern zur Bewältigung der damals üblichen Prob-

leme von Heimbränden. Aber diese Aussage, die auf viele Fälle anwendbar ist, hat heute mehr Gewicht denn je, wenn es um unsere Gesundheit geht. Es ist wichtiger zu erkennen, was erforderlich ist um gesund zu bleiben, als ständig neue Risikomarker und deren Bekämpfung zu finden. Aber wo beginnt die Vorsorge und wie kann ich jetzt einen Vorsorgeplan umsetzen? Hier kommt uns Therapeuten eine entscheidende beratende Rolle zu. Lassen sie uns offen sein für die Angebote, die die Biologie uns macht.

Lebensstilbasierte Empfehlungen

Bewegung und Lebensstil

- Langfristige Verringerung des Fettanteils am KG
- Muskelaufbau (Schutz der Gelenke)
- Tägliche aerobe Bewegung (<2mmol/l)
- Laktat-Kontrolle
- Tätigkeiten die Beta-Endorphine freisetzen
- Guter Schlaf, Stressreduktion, Lachen

Ernährung

- Steinzeitdiät = gerechte Ernährung
- viel mehr Gemüse und Obst
- mehr Fisch, weniger Fleisch
- regelmäßig Wasser trinken
- wenig Zucker, Kaffee, Alkohol, Kuhmilch- und Getreideprodukte
- seltener etwas essen, was man nicht verträgt
- ohne Nahrungsergänzungsmittel geht es nicht

Ideal ist ein Start mit Fasten für mind. 5 Tage. Dies führt zur Reduktion der AA-Aufnahme um 100 %, der AA-Bildung um 60 % und zur drastischen Reduktion des Cortisol- und Insulinspiegels und damit zu einer Reduktion der entzündlichen Schmerzen vom 2. Tag an. Danach weitestgehend vegetarische Nahrung (Steinzeit).



Dr. med. Rainer Spichalsky // Arzt für Allgemeinmedizin

Privatärztliches Zentrum
für Prävention und Ganzheitsmedizin

In der Höll 9
61169 Friedberg

www.gesundheit-in-friedberg.de
info@gesundheit-in-friedberg.de



Literatur und Quellen:

- [1] Steffen A, Holstriege J, Goffrier B, Batzing J Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht Nr.17/08 Berlin 2017.
- [2] Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):480-9
- [3] Diener HC, Holte D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):575-83.
- [4] Deutsches Rheuma Forschungszentrum – DRFZ <https://www.drffz.de/>
- [5] Woodman RJ, Baghdadi LR, Shanahan EM, et al. Diets high in n-3 fatty acids are associated with lower arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a latent profile analysis - CORRIGENDUM. *Br J Nutr*. 2019 May;121(9):1080
- [6] Kim JY, Lim K, Kim KH, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids restore Th17 and Treg balance in collagen anti-body-induced arthritis. *PLoS One*. 2018 Mar 15;13(3):e0194331
- [7] Adam O, Fasse S, Ditrich O. Entzündungshemmende Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie Springer Medizin* Ausgabe 7/2009
- [8] von Schacky C. Verwirrung um die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren. *Internist* 60, 1319-1327 (2019)
- [9] Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):147-152.
- [10] Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, et al. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2008 May;47(5):665-9
- [11] Senftleber NK, Nielsen SM, Andersen JR, et al. Marine Oil Supplements for Arthritis Pain. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients*. 2017 Jan 6;9(1):42
- [12] Tidow-Kebritchi S, Mobarhan S. Effects of diets containing fish oil and vitamin E on rheumatoid arthritis. *Nutr Rev* 2001 Oct;59(10):1319-1325
- [13] Barbin T, Groppo FC, Toledo FC, et al. The effect of omega-3 in temporomandibular joint synovial tissues of rats with induced arthritis: pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020 Oct;49(10):1319-1325
- [14] Lanchais K, Capel F, Tournadre A. Could Omega 3 Fatty Acids Preserve Muscle Health in Rheumatoid Arthritis? *Nutrients* 2020 Jan 15;12(1):223
- [15] Zaccardelli A, Friedlander HM, Ford JA, Sparks JA. Potential of Lifestyle Changes for Reducing the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Is an Ounce of Prevention Worth a Pound of Cure? *Clin Ther*. 2019 Jul;41(7):1323-1345