

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Department Ökotoxikologie

Bachelorarbeit

Bedeutung der pflanzlichen und tierischen Omega-3-Fettsäuren bei der rheumatoiden Arthritis

Tag der Abgabe:
29.07.2013

Betreuende Prüferin:
Prof. Dr. C. Behr-Völtzer

Vorgelegt von:
Christoph Pulyk

Zweiter Prüfer:
Prof. Dr. J. Lorenz

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung.....	4
2 Die Rheumatoide Arthritis.....	6
2.1 Epidemiologie.....	6
2.2 Ätiologie und Pathogenese.....	6
2.3 Klinisches Bild.....	8
3 Das Immunsystem.....	9
3.1 Aufbau und Aufgaben des Immunsystems.....	9
4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Omega-3-Fs und Omega-6-Fs.....	10
4.1 Struktur und physiologische Wirkung.....	10
4.1.1 Vorkommen der Omega-3-Fs und Omega-6-Fs in Lebensmitteln.....	11
5. Arachidonsäurezyklus/Eicosanoidstoffwechsel.....	12
5.1 Enzyme des Eicosanoidstoffwechsels.....	12
5.1.1 Biosynthese und Wirkung der Prostagladine und des Thromboxans A ₂	13
5.1.2 Biosynthese und Wirkung der Leukotriene.....	14
5.1.3 Biosynthese und Wirkung der Lipoxine.....	14
5.1.4 Biosynthese der Eicosanoide aus pflanzlichen Omega-3-Fs und Omega-3-Fs.....	15
5.1.5 Hemmung der Enzyme des Eicosanoidstoffwechsels.....	15
6 Empirischer Teil.....	16
6.1 Vorgehensweise und Literaturrecherche.....	16
6.2 Relevante Studienlage von 2008 bis einschließlich 2011.....	17
6.2.1 Galarraga, B. et al., 2008.....	20
6.2.2 Dawczynski, C. et al., 2009.....	21
6.2.3 Dawczynski, C. et al., 2011.....	24
7 Relevante Meta-Analysen Reviews von 2006 und 2009.....	26
7.1 Calder, P. C. 2006.....	29
7.2 Brenna, J. 2009.....	30
8 Diskussion.....	30
8.1 Beurteilung der Ergebnisse.....	31
8.1.1 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	31
9 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	32
10 Literaturverzeichnis.....	34
Eidesstattliche Erklärung.....	37
Abstract.....	38

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Aktuelle Vorstellung zur Pathogenese.....	7
Abbildung 2: Leichte Schwellung im proximalen Interphalangeal-Gelenk links und rechts	8
Abbildung 3: Chemische Struktur der Omega-3-Fs und Omega-6-Fs.....	10
Abbildung 4: Eicosanoidzyklus, der zu Synthese einiger biologisch aktiver Eicosanoide führt.....	12
Abbildung 5: Verstoffwechslung der pflanzlichen Omega-3-Fs und Omega-6-Fs.....	15

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Vorkommen der Omega-3-Fs und Omega-6-Fs.....	11
Tabelle 2: Enzyme, Bildungsorte und biologische Wirkung aktiver Prostagladine.....	13
Tabelle 3: Enzyme, Bildungsorte und biologische Wirkung aktiver Leukotrine.....	14
Tabelle 4: Enzyme, Bildungsorte und biologische Wirkung aktiver Lipoxine.....	14
Tabelle 5: Verstoffwechslung der pflanzlichen Omega-3-Fs und Omega-6-Fs.....	15
Tabelle 6: Evidenzklassen.....	16
Tabelle 7: Pico-Schema zu den Studien.....	17
Tabelle 8: Übersichtstabelle placebo-kontrollierter Studien bei RA.....	28
Tabelle 9: Anstieg der EPA und DHA nach Verabreichung von EPA.....	29
Tabelle10: Umwandlung der ALA zu EPA und DHA.....	30

Abkürzungsverzeichnis:

AA	Arachidonsäure
ALA	α -Linolensäure
BSR	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
CE	Cholesterinester
CRP	C-reaktives Protein
DAS-28	disease activity score
DGLA	Dihomogammalinolensäure
DHA	Docosahexaensäure
DMARDs	disease modifying anti rheumatic drugs
DPA	Docosapentaensäure
EM	Erythrozytenmembran
EPA	Eicosapentaensäure
FS	Fettsäure
GLA	Gammalinolensäure
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HDL	High-density lipoprotein
LA	Linolsäure
LDL	Low Density Lipoprotein
Mufa	einfach ungesättigte Fettsäuren
n-3LC-PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäuren
NSAID	nicht-steroidale Entzündungshemmer
PL	Plasmalipide
RA	Rheumatoide Arthritis
SFA	gesättigte Fettsäuren
TAG	Triglyceride
VAS	visual analog scale

1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten haben Erkrankungen des rheumatischen Formkreises in den Industriestaaten, in denen sich ein erhöhter Fleischkonsum eingestellt hat, stark zugenommen. Es zeigte sich, dass bei Völkern, die sich mit einer fischreicheren Kost ernähren, diese Erkrankungen seltener auftreten. Durch den geringeren Fleischkonsum wird weniger Arachidonsäure zugeführt. Diese Fettsäure wird für die Bildung von proinflammatorischen Eicosanoiden im Körper verwendet. Aber letztendlich sind die Ursachen der Zunahme noch nicht eindeutig geklärt. (Adam, O., 2010, S. 91)

Aus dem rheumatischen Formkreis ist die rheumatoide Arthritis eine der häufigsten Erkrankungen. Diese betrifft weltweit etwa 2 % der Bevölkerung. Diese Erkrankung ist sehr kostenintensiv durch die Gesamtkosten für Diagnose, Behandlung und Rehabilitation (Cromme, C., Rap, T., Bertrand, J., 2001, S.41). Die Gesamtkosten für einen RA-Patienten in den Industrienationen werden auf ca. 11.550 Euro pro Jahr geschätzt. Diese Kosten fallen zu 1/3 auf direkte und zu 2/3 auf indirekte Kosten. (Bernhard, J. Villiger, P.M. 2001, S. 179) Die RA gehört zu den sogenannten Autoimmunerkrankungen. Bei dieser Art von Erkrankung greift das Immunsystem körpereigenes, gesundes Gewebe an. Durch diese Überreaktion des Immunsystems kommt es an den betroffenen Stellen zu Entzündungen, Schwellungen und Schmerzen. (Cromme, C., Rap, T., Bertrand, J., 2001, S. 42) Ein Netzwerk von T-Zellen, B-Zellen sowie Zytokine, Chemokine und Prostaglandine und Leukotrine sind für die Aufrechterhaltung der Entzündung verantwortlich. (Rink, L. et al., 2012, S. 180)

Zell-Kultur-Studien zeigten, dass EPA und DHA die Produktion von IL-1 β , TNF- α durch Monozyten senkt sowie die Produktion von IL-6 und IL-8 durch Endothelzellen. Senkungen der proinflammatorischen Zytokine und Chemokine konnte unter einer Verabreichung von 2g EPA/DHA Tag auch beim Menschen erreicht werden. Diese Cytokine und Chemokine koordinieren die Immunantwort zwischen den Zellen. Die RA bei Menschen und bei Tieren ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte Bildung von PGE₂ und LTB₄ in der Gelenkkapsel. Die aus der Arachidonsäure gebildeten Eicosanoide nehmen bei den Zellen eine entzündliche, immunologische und replizierende Rolle ein. Diese werden durch eine gesteigerte COX-2- Expression gebildet. Bei Tier- und Humanstudien zeigte sich ein positiver Nutzen durch Verabreichung der Omega-3-Fs. (Calder, P.C., 2006, S. 1511)

Neben vorgefertigten Omega-3-Fs können diese auch aus der α -Linolensäure im Organismus in die biologisch wirksamen Derivate umgewandelt werden. (Adam, O., Schnurr, C., 2008, S. 737) Die Entzündungen, Schwellungen und Schmerzen treten hauptsächlich in Gelenken und gelenknahen Geweben auf. Üblicherweise wird versucht, durch unterschiedliche Medikamente wie Glucokortikoide, DMARDs und NSAR die Symptome zu mildern. (Heinzel, S., 2010). Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) besitzen nicht nur eine positive Wirkung beim Management der Symptome bei der RA, sondern haben auch eine Vielzahl an Nebenwirkungen, die zusätzliche Beschwerden hervorrufen können (Reuss-Borst, M., 1997, S. 266-271)

Neben der medikamentösen Therapie kann die Ernährung eine wichtige weitere Maßnahme bei der Behandlung von Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sein. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2006 von Calder zeigt einen möglichen Nutzen der Omega-3-Fs auf die klinischen Symptome. Neuere Studien aus den Jahren 2008-2011 wurden in dieser Arbeit herangezogen um diesen Wirkung zu untermauern.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

- Welche Erkenntnisse zur Wirkung der Omega-3-Fs bei der RA zeigt die aktuelle Studienlage?
- Können tierische Omega-3-Fs auch durch pflanzliche Omega-3-Fs ausgetauscht werden?

2 Theoretischer Teil der Rheumatoiden Arthritis

2.1 Epidemiologie

„Bei den entzündlich–rheumatischen Erkrankungen unterscheidet man 3 Gruppen:

- die entzündlichen Gelenkerkrankungen (Polyarthritiden) mit der rheumatoiden Arthritis (RA, Synonym: chronische Polyarthrititis) als wichtigste Einzeldiagnose
- die entzündlichen Erkrankungen der Wirbelsäule und einzelner Gelenke (Spondyloarthritiden) mit der ankylosierenden Spondylitis (AS, früher: Morbus Bechterew) als typische Krankheit
- die Gruppe der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen der Gefäße und des Bindegewebes (Vaskulitiden und Kollagenosen) mit dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) als häufigste Einzeldiagnose“
(Zink, A., Minden, K., List, M. S., 2010)

In Deutschland geht man bei der RA von einer Prävalenz von 0,5% bis 0,8% der gesamten erwachsenen Bevölkerung aus. Wodurch diese die häufigste Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis ist. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 55 und 65 Jahren, wobei Männer später erkranken als Frauen. Pro Jahr wird mit 20 bis 30 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 40 bis 60 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen gerechnet. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Junge Frauen haben im Vergleich zu gleichaltrigen Männern ein vierfach höheres Risiko zu erkranken. Im hohen Lebensalter gleicht sich die geschlechtsspezifische Erkrankungshäufigkeit jedoch an. (Zink, A., Minden, K. List, M. S, 2010)

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die rheumatoide Arthritis ist eine komplexe, immunabhängige Erkrankung, unterschiedliche Mediatoren und vor allem Zytokine und Chemokine sind hierbei an der Aufrechterhaltung der Entzündung beteiligt. Es besteht eine 10-mal höhere Wahrscheinlichkeit zu erkranken, wenn eine spezielle Konstellation des Histokompatibilitäts-Antigens HLA-DRB1 besteht - somit hat diese Erkrankung einen genetischen Hintergrund. Dennoch bedarf es eines Schlüsselreizes, der genetische Hintergrund allein reicht nicht aus, um eine Entzündung in den Gelenken auszulösen. Es werden unterschiedliche Faktoren bei der Entstehung dieser Erkrankung in Betracht gezogen. Zu diesen gehören exogene Faktoren wie Infekte, Nikotinkonsum sowie physischer und psychischer Stress. (Stummvoll, G., et al., 2009, S. 135) Zurzeit wird angenommen, daß ein unbekanntes Antigen der Auslöser ist. Das Antigen gerät über die Blutbahn in die Synovialis und wird den Antigen-präsentierenden Zellen präsentiert, die es wiederum den T-Lymphozyten präsentieren, so kommt es zu einer Zellaktivierung des Immunsystems, wobei Zytokine und Chemokine ausgeschüttet werden – dadurch kommt es zu einer lokalen Ausbreitung von spezifischen T-Lymphozyten und zur Auslösung einer komplexen Sequenz von immunologischen und entzündlichen Reaktionen in den Gelenken

und Knochen. (Bernhard, J., Villiger, P.M., 2001, S.179) CD4+ sind T-Zellen, die vornehmlich in der Synovialmembran der Gelenke vorhanden sind. Diverse Subpopulationen der T-Zellen tragen durch unterschiedliche Zytokine zur Aktivierung anderer Zellentypen bei. Hier sezernieren Th1-Zellen vor allem Interferon- β und Interleukin 2, die Makrophagen aktivieren. Wodurch wiederum TNF- α und Interleukin 1 ausgeschüttet werden, die die Bildung von synovialen Fibroblasten fördern. Einen kleinen Teil der infiltrierten Immunzellen machen die B-Zellen aus, diese tragen auch zum Entzündungsgeschehen bei, indem sie Autoantikörper ausschütten. (Cromme, C., Rap, T., Bertrand, J., 2010, S. 42)

Durch die Entzündung in der Synovialmembran und in den Knochen werden T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen sowie ein Netzwerk von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin (IL)-1, -6, -15 oder der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α aktiviert, wodurch synoviale Fibroblasten, die u.a Matrix Metallproteinase produzieren, aktiviert werden. Auch wird durch diese Zytokine Osteoklastenbildung stimuliert, die an der Zerstörung des Gelenkes beteiligt sind. (Stummvoll, G. et al., 2009, S.135-136) Die aktivierten synovialen Fibroblasten spielen auch eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung, indem diese unterschiedliche Zytokine und Chemokine (z.B. Interleukin 1, Interleukin 6) ausschütten und somit die Entzündung aufrecht erhalten (Cromme, C., Rap, T., Bertrand, J., 2010, S. 42) Die aktivierten Fibroblasten der Deckzellschicht schütten weiter auch Prostaglandine aus. (Heinzel, S., 2010) Die Pathogenese ist in Abb.1 dargestellt.

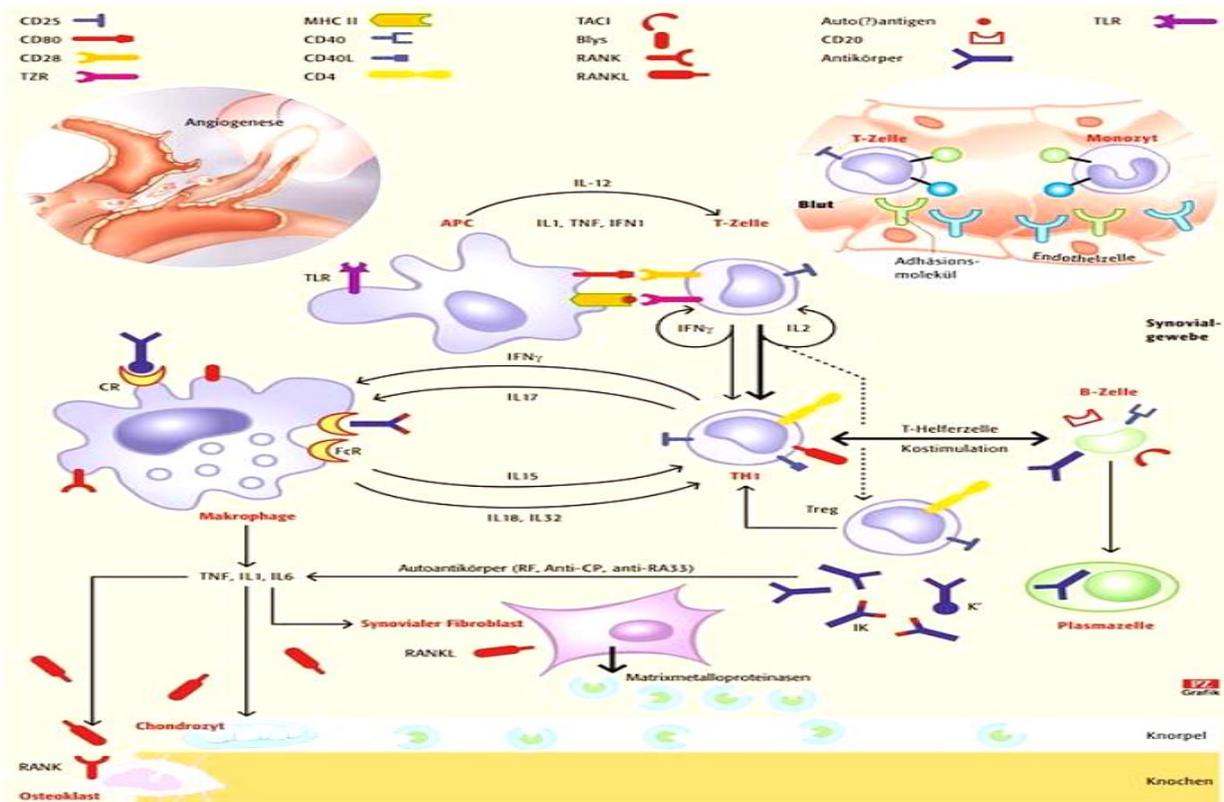


Abbildung 1: Aktuelle Vorstellung zur Pathogenese. Die Pfeile zeigen einige Interaktionen an. Schematisch sind die Ereignisse in der Synovialmembran, in Gelenkknorpel und -knochen dargestellt. Quelle: Heinzel, S., 2010

2.3 Klinisches Bild

Beim ersten Auftreten der RA zeigen sich unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Reizbarkeit, Fieber, vermehrte Schwitzneigung, Appetitverlust und Gewichtsabnahme. (Leitzmann, C. et al., 2009, S. 432) Die erste Lokalisation der entzündeten Gelenke bei der RA erfolgt bei über 40% der Patienten bei den Metacarpo-Phalangeal-Gelenken und den proximalen Interphalangeal-Gelenken (Abb.2), im späteren Verlauf sogar bei 85% der Patienten (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2013). Hier ist besonders in den Gelenken die synovitische Gelenkschwellung, die sich teigig-weich anfühlt, charakteristisch für das Krankheitsbild. Die Entzündung geht einher mit schmerzhaften Gelenken in Ruhe und auf Druck, die überwärmt und gerötet sind. Weiter können auch Zehengrund-, Sprung-, Knie-, Schulter- oder Ellenbogengelenke betroffen sein, sowie auch die Wirbelsäule. (Stummvoll, G. et al., 2009, S. 136)

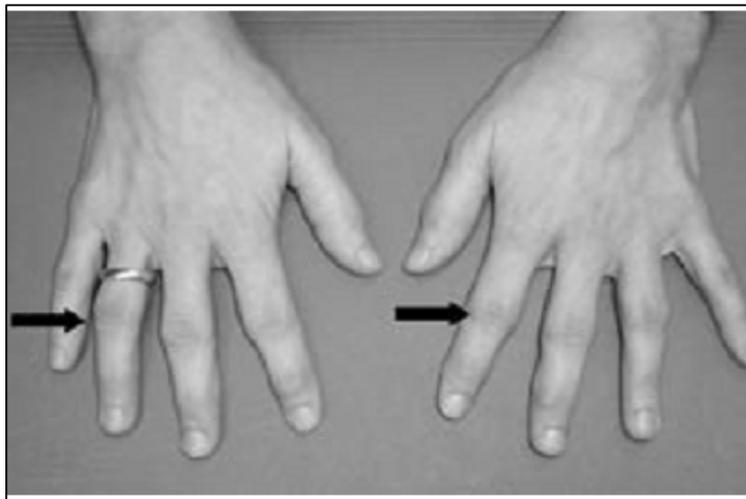


Abbildung 2: Leichte Schwellung im proximalen Interphalangeal-Gelenk links und rechts
Quelle: Stummvoll, G., 2009, S. 136

Weiter können, auch erst nach Jahren und bei schweren Verläufen, auch andere Organe wie Haut, Augen, Lunge, Herz, Gefäße und das periphere Nervensystem betroffen sein. Charakteristisch ist bei der RA eine Veränderung im Blut zu erkennen, unter anderem eine Verminderung der roten Blutkörperchen (Anämie), eine Vermehrung der Thrombozyten sowie der weißen Blutkörperchen. Solche Veränderungen zeigen, dass im Organismus eine Entzündung herrscht. Auch äußert sich die Entzündung durch eine Erhöhung der Blutsenkungsreaktion (BSR) und des so genannten C-reaktiven Proteins (CRP). (Langenegger, T., 2013)

3 Das Immunsystem

3.1 Aufbau und Aufgaben des Immunsystems

Das Immunsystem besteht aus unterschiedlichen Komponenten, die die Aufgabe besitzen, sowohl den Körper vor eindringenden Krankheitserregern zu schützen, als auch den eigenen Organismus von funktionslosen oder toten Zellen zu bereinigen, sowie entstehende Tumorzellen unschädlich machen. Man kann das Immunsystem in das adaptive und das angeborene Immunsystem unterteilen. Damit das adaptive Immunsystem keine körpereigene Zellstrukturen zerstört, kann dieses Antigene erkennen und somit von körpereigenen und körperfremden Strukturen unterscheiden. (Rink, L, Kruse, A, Haase, H., 2012, S. 1-3) Das **angeborene Immunsystem** besteht aus neutrophilen Granulozyten, Eosinophilen und basophilen Granulozyten und Mastzellen. Monocyten werden ins Blut sezerniert und verbleiben nur kurz in der Blutbahn, bevor diese zu Makrophagen heranreifen. Diese befinden sich in allen Geweben des Körpers, wodurch sie die ersten sind, die Krankheitserreger erkennen. Ihre Aufgabe besteht darin, pathogene Krankheitserreger abzutöten und durch Ausschüttung von Zytokinen eine Immunantwort in Gang zu setzen. NK-Zellen (natürliche Killerzellen) sind Lymphozyten, die drauf spezialisiert sind, durch Antikörper markierte Zellen abzutöten. (Rink, L, Kruse, A, Haase, H., 2012, S. 5-6)

Die löslichen Faktoren sind Teil des angeborenen Immunsystems. Dazu gehört das Komplementsystem, das aus unterschiedlichen nicht aktiven Proteinen besteht, die sich im Blutplasma und in der extrazellulären Flüssigkeit befinden. Akute-Phase-Proteine werden in der Leber produziert und unterstützen die Immunantwort. Dazu gehören unter anderem C-reaktives Protein (CRP), Lipopolysaccharid, bindendes Protein, Komplementproteine und einige Gerinnungsfaktoren. Die Zusammenarbeit und Koordination des angeborenen und adaptiven Immunsystems wird durch Cytokine koordiniert. Diese Botenstoffe werden hauptsächlich nach aktivierten Immunzellen freigesetzt. Sie können je nach Cytokin eine autokrine, parakrine oder endokrine Wirkung auf andere Zellen haben. Zu den Cytokinen werden Interleukine wie Tumornekrosefaktoren, Wachstumsfaktoren und Interferone gezählt. Je nach Typ sind diese antinflammatorisch oder inflammatorisch, steuern die Kommunikation zwischen den Leukocyten und den anderen Zellen, induzieren, steigern oder beenden Immunreaktionen, kontrollieren die Proliferation und Differenzierung von Zellen, regulieren die Blutbildung oder wirken im Falle der Interferone antiviral. (Rink, L, Kruse, A, Haase, H., 2012, S. 6-7)

Zum **adaptiven Immunsystem** gehören die T-Zellen/ T-Lymphozyten, die wiederum in T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen unterteilt werden. Die Aufgabe der T-Helferzellen besteht darin, dass sie Antigene erkennen, wodurch sie vor allem Zytokine ausschütten, welche andere Komponenten des Immunsystems (z.B. Makrophagen und zytotoxische T-Zellen) aktivieren. Weiter gehören die b-Lymphozyten dazu, deren Aufgabe darin besteht, den Organismus durch Ausschüttung von Zytokinen und Botenstoffen zu warnen und dadurch eine Immunantwort auslösen. (Rink, L, Kruse, A, Haase, H., 2012, S. 8-9)

4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Omega-3-Fs und Omega-6-Fs

4.1 Struktur und physiologische Wirkung

Aus Sicht der Chemie sind FS organische Säuren, die eine Kohlenwasserstoffkette von 4 bis 26 Atomen aufweisen. Hier wird unterschieden zwischen den gesättigten FS, die keine Doppelbindungen aufweisen und den einfach ungesättigten FS, die eine Doppelbindung besitzen. Weisen die FS mehrere Doppelbindungen auf, spricht man von mehrfach ungesättigten FS. Bei der Kennzeichnung der FS verwendet man eine Kurzbezeichnung mit Ziffern. Die erste Ziffer steht für die Anzahl der C-Atome, die zweite Ziffer gibt die Zahl der Doppelbindungen an, gefolgt von deren Positionsangabe. Diese wird von dem Methylene der FS ausgehend gezählt (Abb.3) (Hänsel, R. 1999, S.668).

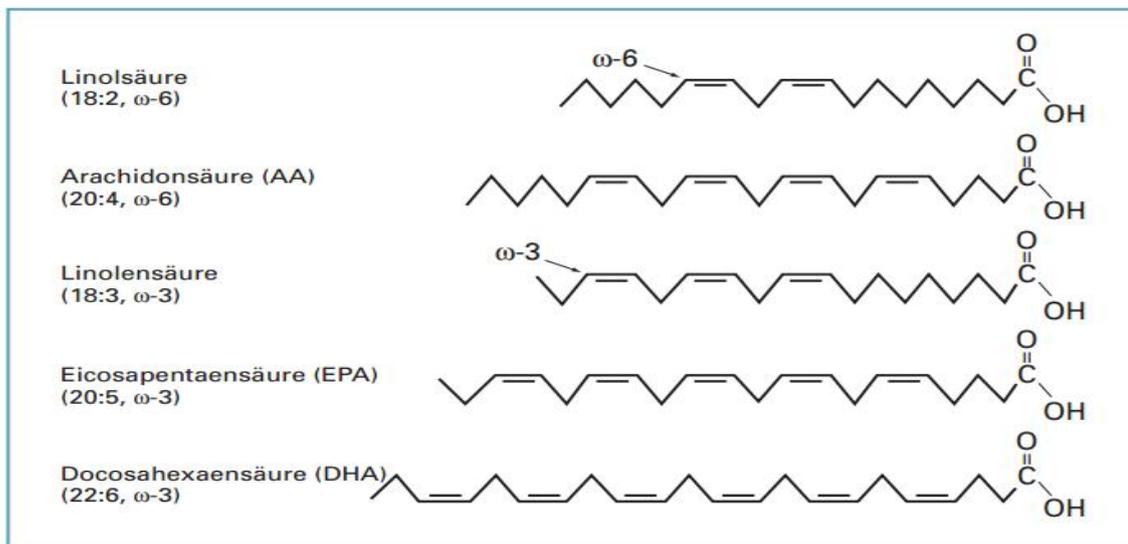


Abbildung 3. Chemische Struktur der Omega-3-Fs und Omega-6-Fs

Quelle: Saller, R. et al., 2006, S.322

Fette haben unter anderem die Aufgabe, die Membran zu stabilisieren, indem sie die Grundsubstanz der Membran bilden; diese weisen nur selten spezielle Funktionen auf. Wenn sie jedoch spezielle Funktionen aufweisen, dienen sie als Cofaktoren von Enzymen oder als Hormone und intrazelluläre Botenstoffe, weiter können sie als Speicherlipide herangezogen werden und dienen somit in Depots als organische, gebundene Energie. (Kremer, P. B., 2011, S.357-356) Im Organismus beeinflussen die ω-3-Fettsäuren die Fluidität und Permeabilität der Zellmembran, indem diese erhöht wird. Des Weiteren regen sie hormonelle und immunologische Aktivitäten an und haben somit eine Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem, das Immunsystem und auf das Zentralnervensystem. Weiter stellen sie die Ausgangsstoffe für antiinflammatorische Eicosanoide dar, die eine Vielzahl von Zellfunktionen beeinflussen. (Habermehl, G., 2008, S. 564)

Die Omega-6-Fs stellen die Ausgangsubstanz für proinflammatorischen Eicosanoide da. (Bitsch, I. Bitsch, R., 2010, S. 1108)

Eicosanoide sind eine Gruppe von biologisch aktiven Lipid-Mediatoren, die der Arachidonsäure entstammen. Dazu gehören die Prostagladine und Thromboxane, die zusammen auch als Prostanoiden bezeichnet werden, sowie die Leukotriene. Diese spielen in nahezu jedem Gewebe eine wichtige Rolle und sind unter anderem an Entzündungsprozessen beteiligt. (Offermanns, S., 2012, S. 141)

4.1.1 Vorkommen der Omega-3-Fs und Omega-6-Fs in Lebensmitteln

Arachidonsäure (Omega-6-Fs) kommt gehäuft in Lebensmitteln tierischer Herkunft, insbesondere in fettreichem Fleisch und in Wurstwaren vor (Steinwachs, M. R., 2010, S. 747) Omega-3-Fs kommen verhäuft in der Zellmembran von Meeresfischen vor, da dieser eine wichtige Rolle zukommt. Diese Fettsäuren bleiben auch bei niedrigen Temperaturen flüssig, im Gegensatz zu anderen Fettsäuren dienen sie den Fischen in gewisser Weise als „Frostschutz“. Somit gewährleisten sie, dass die Fische auch bei niedrigeren Temperaturen beweglich bleiben. Je kälter das Wasser ist, desto mehr Omega-3-Fs enthalten die Fische. Die Omega-3-Fs kommen in geringeren Mengen auch in anderen Lebensmitteln vor, aber nicht in pflanzlichen. In pflanzlichen Ölen kommen Vorstufen der Omega-3-Fs und Omega-6-Fs vor. Diese werden dann als α -Linolensäure (Omega-3-Fs) und Linolensäure (Omega-6-Fs) bezeichnet - aus ihnen kann die Leber ihre Ausgangssubstanz aufbauen. (Belz, G.G., Link. R, 2008, S. 32-33)

Vorkommen der tierischen Omega-3-Fs			
Lebensmittel	EPA (g pro 100g)	DPA (g pro 100g)	DHA (g pro 100g)
Aal	0,24	0,37	0,54
Makrele	0,64	0,13	0,68
Hering	2,04	0,11	0,68
Thunfisch	1,39	0,26	2,08
Vorkommen der pflanzlichen α - Linolensäure und Linolsäure			
Lebensmittel	ALA% /100g	LA%/100g	
Leinsamenöl	45-55	16-20	
Sojaöl	6,5	53	
Walnussöl	13	61,3	
Distelöl	0,1	74	
Rapsöl	20	60	

Tabelle 1: Vorkommen der Omega-3-Fs und Omega-6-Fs Quellen: Krist, S., 2013 und Haller, D. et al., 2013, S. 25

5 Arachidonsäurezyklus/ Eicosanoidstoffwechsel

Arachidonsäure kommt nur in tierischen Fetten vor, sie gelangt über einen speziellen Stoffwechselweg in die Zellmembranen und wird in Phospholipiden gespeichert. 90% der Arachidonsäure werden in die Zellen transportiert und stehen für proinflammatorische Eicosanoide zur Verfügung. (Adam, O., 2009, S. 553) Es erfolgt keine Speicherung der Eicosanoide in der Zelle. Die Einleitung der Biosynthese erfolgt nach Einwirkung physikalischer, chemischer oder humoraler Stimuli in der Zelle. Diese werden über mehrere enzymatische Schritte gebildet und daraufhin freigesetzt. Ihre Halbwertszeit beträgt wenige Sekunden bis Minuten, was ihre Wirkung auf die nähere Umgebung des Bildungsortes beschränkt. (Freissmuth, M., 2012, S. 141-142)

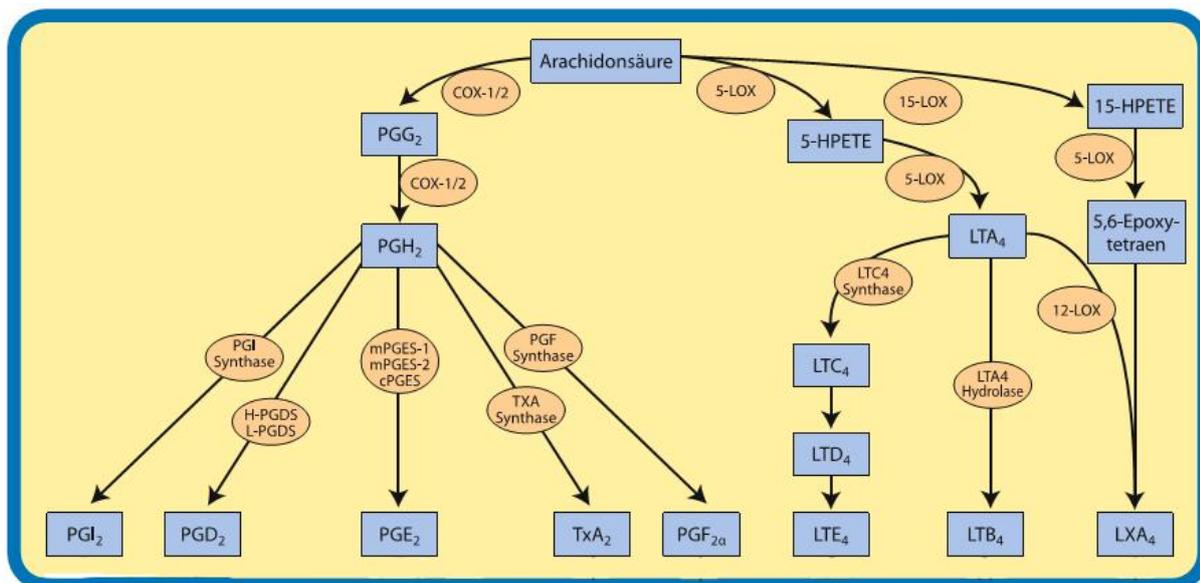


Abbildung 4: Eicosanoidzyklus, der zu Synthese einiger biologisch aktiver Eicosanoide führt
Quelle: Freissmuth, M., 2012, S. 142)

5.1 Enzyme des Eicosanoidstoffwechsel

Die membrangebundene AA wird durch den Einfluss des Enzyms Phospholipase A₂ (Cpl₂) freigesetzt. Entzündungsfördernde Zytokine wie Interleukin-1 erhöhen die Aktivität und die Neusynthese von Cpl₂ und tragen so zur Entzündungsreaktion bei. (Rossow, J., et al., 2012, S. 627-628)

Es gibt zwei Isoformen der Cyclooxygenase COX-1 und COX-2:

Cyclooxygenase-1: Die Cyclooxygenase-1 (COX-1) ist ein Enzym, das hauptsächlich für die Aufrechterhaltung physiologischer Organfunktionen im menschlichen Organismus verantwortlich ist.

Cyclooxygenase-2: Im Gegensatz zur COX-1 wird die Cyclooxygenase-2 (COX-2) normalerweise in ruhenden Zellen nicht, oder nur gering exprimiert. Durch proinflammatorische Zytokine, wie z.B. Il-1 β , TNF- α , die im Rahmen einer Entzündungsreaktion auftreten, wie z.B. bei der RA, werden Cyclooxygenasen-2 vermehrt von Zellen exprimiert. (Reuss-Borst, M., 1997, S. 267)

5.1.1 Biosynthese und Wirkung der Prostagladine und des Thromboxan A₂

Die aus der Zellmembran durch das Enzym Phospholipase A2 frei gesetzte und äußerst reaktionsfreudige AA wird zunächst durch das Zygllooxygenase (COX 1&2) zu den zyklischen Endoperoxiden PGG₂ katalysiert, das dann weiter reduziert wird zu PGH₂. Das PGH₂ wird ubiquitär durch verschiedene Isomerasen und Synthasen zu den verschiedenen biologisch wirksamen Prostagladinen metabolisiert: Prostaglandin E₂(PGE₂), Prostacyclin (PGI₂), Prostaglandin D₂(PGD₂). (Rassow, J., et al., 2012, S. 628)

Enzym.	Prostanoid	Bildungsort	Wirkung (Beispiele)
COX-2	Prostagladin E2 (PGE ₂)	Makrophagen, Endothelzellen, Neuronen des Gehirns, Muskelzellen	<ul style="list-style-type: none"> wirkt inhibitorisch auf die Differenzierung von B-Lymphozyten zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen und hemmt ebenfalls die Mitogeninduzierte T-Lymphozyten-Proliferation Vermittlung der Fieberreaktion lokale Vasodilation Ödembildung pronozeptiv (verstärkt Schmerzen) am Knochenumbau beteiligt durch die Bildung von Osteoklasten
COX-2	Prostacyclin (PGI ₂)	Endothelzellen/Thrombozyten	<ul style="list-style-type: none"> Thrombozytenaktivierung Sensitivierung peripherer nozizeptiver Nervenbindungen
COX-1	Thromboxan (TXA ₂)	Thrombozyten	<ul style="list-style-type: none"> Thrombozytenaktivierung wird gehemmt
COX-2	Prostaglandin D2 (PGD ₂)	u.a. Mastzellen	<ul style="list-style-type: none"> Chemotaxis auf Eosinophile u. TH-2 Lymphozyten

Tabelle 2: Enzyme, Bildungsorte und biologische Wirkung aktiver Prostagladine

Quellen: Rassow, J. et al., 2012, S. 628 und Freissmuth, M., et al., 2012, S. 141-144

5.1.2 Biosynthese und Wirkung der Leukotrienen

Leukotriene werden vorwiegend durch die Mastzellen, Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile) und Makrophagen exprimiert, dies geschieht besonders häufig durch die Immunzellen. Diese Katalysation erfolgt unter Zuhilfenahme von Lioxigenasen (5-LOX). Dabei entstehen die Leukotrienen A₄ (LTA₄), die katalysiert werden zu Leukotrienen B₄ (LTB₄) und zu Cysteinylleukotrienen (LTC₄, LTD₄ LTE₄). (Rassow, J., et al., 2012, S. 629)

Enzym	Leukotrienen	Bildungsort	Funktion/Wirkung
5-LOX	Leukotrienen A ₄ (LTA ₄)	Mastzellen, Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile) und Makrophagen	chemotaktisch auf Granulozyten, Eosinophile Monozyten
	Leukotrienen B ₄ (LTB ₄)	Mastzellen u. Makrophagen	chemotaktisch auf Granulozyten, Eosinophile und Monozyten

Tabelle 3: Enzym, Bildungsorte, und biologische Wirkung aktiver Leukotriene

Quelle: Rassow, J. et al., 2012, S. 140-144

5.1.3 Biosynthese und Wirkung der Lipoxine

Lipoxine sind weitere biologisch aktive Mediatoren, die zu der Gruppe der Eicosanoide gezählt werden, die aus der Metabolisierung der Arachidonsäure entstammen. Hierzu gehört das Lipoxin A₄(LXA₄) und Lipoxin B₄(LXB₄), denen eine inflammatorische Rolle bei biologischen Prozessen zugeschrieben wird. Sie werden über das in Leukozyten produzierte Leukotrien A₄ (LTA₄), durch einen speziellen Mechanismus in Thromozyten, transferiert. Dort werden sie durch die 12-Lyloxigenase in Lipoxine metabolisiert. Weiter können sie alternativ über die 5-Lipoxygenase gebildet werden. (Freissmuth, M., et al., 2012, S. 144)

Enzym	Lipoxine	Bildungsort	Funktion/Wirkung
5-LOX	Lipoxin A ₄ (LXA ₄)	Leukozyten	Antiflammatorisch durch Hemmung der Aktivierung von neutophilen Granulozyten, Eosinophilen und Lymphozyten

Tabelle 4: Enzym, Bildungsorte und biologische Wirkung aktiver Lipoxine

Quelle: Freissmuth, M., et al., 2012, S. 144

5.1.4 Biosynthese der Eicosanoide aus pflanzlichen n-3-Fs und n-6-Fs

Omega-3-Fettsäuren können aus pflanzlichen Fetten im Körper aufgebaut werden. Linolsäure (Omega-6-Fettsäure, LA) und alpha-Linolensäure (Omega-3-Fettsäure, n-3-ALA) werden über die delta-6-Desaturase, Elongase und delta-5-Desaturase katalysiert. Die enzymatische Umwandlung von ALA zu EPA wird in der Literatur auf maximal 10- 15% angegeben und bei der Umwandlung zu DHA liegt diese bei ca. 4 % (Haller, D., et al., 2013, S.260). Die Angaben aus früheren Literaturquellen liegen bei höchstens 10% (Dähler, F., Saner, H., 2007, S. 37 und Singer, P., Wirth, M., 2003, S. 298) Des Weiteren kann durch die delta-6-Desaturase aus γ -Linolensäure Dihomo- γ -Linolensäure gebildet werden. Diese stellt die Ausgangssubstanz für Eicosanoide der 1er-Serie dar, denen eine starke entzündungshemmende Wirkung zukommt. Bei einer vermehrten Zufuhr von γ -Linolensäure hemmt diese die delta-5-Desaturase (Substratüberschusshemmung) und es wird mehr Dihomo- γ -Linolensäure und weniger/keine Arachidonsäure gebildet, woraus Prostaglandine der 1er-Serie resultieren. (Adam. O, 2001, S.424)

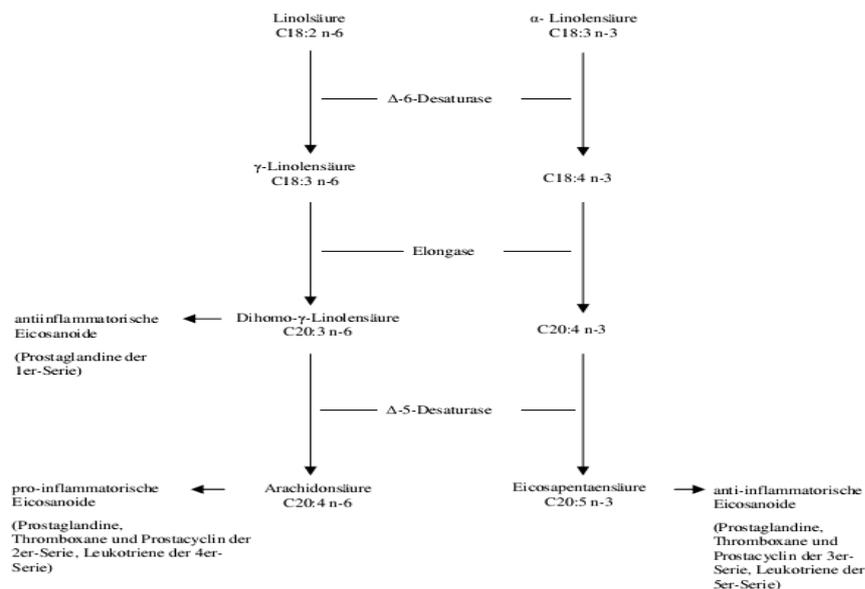


Abbildung 5: Verstoffwechslung der pflanzlichen Omega-3-Fs und Omega-6-Fs

Quelle: Adam, O., Schnurr, C., 2008, S. 737

5.1.5 Hemmung der Enzyme des Eicosanoidstoffwechsels

Glukokortikoide hemmen das Enzym Cpl2 und somit die Freisetzung der Arachidonsäure aus der Zellmembran, die für die Bildung der Eicosanoide als Ausgangssubstrat genutzt wird. NSAR hemmen die Enzyme COX 1 und COX 2 irreversibel. Diese Hemmstoffe haben eine schmerzlindernde, fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung (Reuss-Borst, M., 1997, S. 266). Die mehrfach ungesättigten pflanzlichen ω -3- und ω -6-Fettsäuren konkurrieren um das gleiche Enzymsystem der Elongase und Delta-6-Desaturase (Bitsch, I., Bitsch, R., 2010, S. 1109).

Somit wird die Konservierung der ALA in die langkettigen Omega-3-Fs durch eine hohe Aufnahme an ω -6-Fettsäuren gehemmt, weshalb eine ungünstige Ernährungsweise die Umwandlungsrate von ALA zu EPA und DHA erschwert. Deshalb wird empfohlen, auf ein Verhältnis der zugeführten n-6-Fs zu n-3-Fs 5:1 zu achten (Belz, G. G, Link, 2008, S. 34). Somit hängt die Umwandlung der Alpha-Linolensäure zu Omega-3-Fs von der Fettsäurezusammensetzung der Nahrung ab. Das gleiche Prinzip der kompetiven Hemmung funktioniert auch bei den tierischen Omega-3-Fs und Omega-6-Fs. (Adam, O., 2010, S. 92) Besonders die EPA ist ein Inhibitor der Cyclo- und Lipoxigenase der zu kompetiven Hemmung führt. (Adam, O., 2009, S. 554)

6 Empirischer Teil

6.1 Vorgehensweise und Literaturrecherche

Um die Relevanz und Evidenz der aktuellen Studienlage im Hinblick auf RA und diätetische Parameter zu beurteilen, wurde eine Recherche bei Pubmed durchgeführt. Die Suche erfolgte im Zeitraum vom 04.04.13-10.04.13. Die Filtereinstellungen bei Pubmed waren „randomized controlled trail“, „published in the last 10 years“ „Humans“ und beinhaltete folgende Stichworte „rheumatoide Arthritis and Nutrition“. Diese Suche ergab 14 Studien, von denen 4 mit Omega-3-Fs zu tun hatten und somit von Interesse waren. Da eine Studie in dem Review von Calder. C. P. vorkam, wurde sie aus der Analyse herausgenommen. Bei einer weiteren Suche bei Pubmed wurde zum Thema Umwandlung der ALA zu Omega-3-Fs gesucht. Die Filtereinstellungen waren „published in the last 10 years“ „Humans“ „Review“ und beinhaltete folgende Stichworte „Conversion and alpha-linolenic“. Diese Suche ergab 27 Reviews, von denen sich 2 direkt mit diesem Thema befassten und so wurden sie in die Arbeit miteinbezogen. Um die Aussagekraft der untersuchten Studien zu überprüfen, ist die Zuordnung des Studiendesigns zu einer Evidenzklasse wichtig. Die Evidenz wird anhand von empirischen, wissenschaftlich zusammengetragenen, bewerteten Erkenntnissen eingestuft (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierter Medizin e.V., 2013). Bei der Einteilung der Evidenzklassen wird auf verschiedene Anforderungen an die Studien geachtet. Hierbei zeigt sich die Evidenzklasse 1, unterteilt in 1a und 1b, der höchste wissenschaftliche Anerkennung zukommt.

Klasse		Anforderungen an die Studien
I	Ia	Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse)
	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer hoch qualitativen randomisierten, kontrollierten Studie
II	Ila	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	Ilb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III		Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV		Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Tabelle 6: Evidenzklassen Quelle: Deutsches Netzwerk - Evidenzbasierte Medizin, 2013

6.2 Relevante Studien von 2008-2011

PICO-Schema						
Autoren	Problem	Intervention	Control	Output	Ergebnis	Evidenz-Klasse
B. Galarraga et al., 2008	Nicht-sterodiale - Entzündungs-hemmer haben Nebenwirkungen/ Krankheits-aktivität	36 Wochen Supplementierung mit 10 g Fischöl, das 2,2 g Omega-3-Fs enthielt (1 Kapsel = 1000 mg), 150 mg EPA, 70 mg DHA, 80 Mikrogramm Vitamin A, 2,0 IU Vitamin E und 0,5 Mikrogramm Vitamin D	Kontrollgruppe = luftgefüllte Kapseln	Primäres Ziel <ul style="list-style-type: none"> tägliche NSAID-Dosis Sekundäres Ziel <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke (=28) Anzahl geschwollenen Gelenke (=28) Greifstärke VAS-schmerzintensivität, Dauer der Morgensteifigkeit (EMS) VAS DAS-28-CRP mit 3 Variablen subjektive Selbsteinschätzung (HAQ) 	<ul style="list-style-type: none"> Reduzierung der täglichen NSAID-Dosis um 30% in der Omega-3-Fs Gruppe EPA im Plasma ↑ Keine Verbesserung der klinischen Parameter außer beim VAS Keine Verbesserung der immunologischen und serologischen Parameter 	Ib

Autoren	Problem	Intervention	Control	Output	Ergebnis	Evidenz-Klasse
C. Dawczynski, et al., 2009	Krankheitsaktivität Erhöhte Kardiovaskuläre Modalität	3-monatige Interventionsgruppe (+ Kontrollgruppe) - Supplementierung mit 1.1g alpha-Linolensäure, 0.1g DPA, 0,7g EPA, 0,4 g DHA angereicherte Milchprodukte); danach 2-monatige Auswaschphase im Crossover-Design weitere 3 Monate	Kontrollgruppe = konventionell hergestellte Milchprodukte	<ul style="list-style-type: none"> • CRP • Ernährungsprotokoll • Blutdruck • Zeit der Morgensteifigkeit • Enzymexpression COX1 COX2 • Fettsäureaustausch in den Zellen • DAS 28 • Kollagenquervernetzung • 7,8-Dihydro-8-oxo-deoxy-Guanosin (8-oxo-dG), 15-keto-dihydro-PGF2alpha und Kreatinin • Aktivität der Gamma-Glutamyltranspeptidase und der alkalischen Phosphatase • reaktive-C-Protein, Alkaliphosphatase, Gamma-Glutamyltransferase- 	Fettsäureszusammensetzung, Interventionsgruppe: Plasmalipide Cholesterinester Phospholipide <ul style="list-style-type: none"> • ALA, EPA, DPA, DHA ↑ • AA↓: n-3-Fs ↑ Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Unterschiede Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • HDL ↑ • Lipoprotein a • TAG ↓ • COX 1 Expression ↑ • COX 2 Expression ↓ • Bei den meisten CD-Analysen wurde keine Verbesserung festgestellt • Lymphozyten ↓ • Monozyten ↓ • CD3+NK+ ↓ • Verbesserung des diastolischen Druckes • Alkalische Phosphatase ↓ • Es zeigte sich durch die n-3 Supplementation kein Anstieg der Biomarker für oxidativen Stress • Hydroxypyridinium 	1b

				Konzentration <ul style="list-style-type: none"> • Konzentration Cholesterin, HDL, LDL, TAG und Lipoprotein A • Pyridinoline-Keratine und Deoxypyridinolin 	crosslink Ausscheidung über den Urin wurde verringert <ul style="list-style-type: none"> • Senkung des diastolischen Blutdruckes • Keine Verbesserung der klinischen Parameter/DAS-28 • CRP, ESR blieben unbeeinflusst 	
Autoren	Problem	Intervention	Control	Output	Ergebnis	Evidenzklasse
C. Dawczynski, et al., 2011	Krankheitsaktivität bei RA senken	3 monatige Supplementierung mit <p>Gruppe 1: 3,0g/Tag n-3-Fs</p> <p>Gruppe 2: 3,2/Tag g γ-Linolensäure</p> <p>Gruppe 3: 1,6g/Tag n-3-Fs+1,8g γ-Linolensäure</p> <p>Gruppe 4: 3.0g/Tag Olivenöl</p>	Kontrollgruppe = Olivenölgruppe	Krankheitsaktivität: DAS28 VAS Fettsäureeinlagerung in: Plasmalipide Cholesterinester Erythrozyten-Membranen	Gruppe.1 DAS 28 = ↓ VAS = ↓ AA ↓: EPA ↑ Gruppe.2 DAS 28 = ↓ VAS = ↓ AA : EPA unverändert γ-Linolensäure ↑ Gruppe.3 DAS 28 = X VAS = X AA : EPA unverändert γ-Linolensäure ↓ Gruppe.4 DAS 28 = X VAS = X AA : EPA unverändert	Ib

Tabelle 7: Pico-Schema zu den Studien

6.2.1 B. Galarraga et al., 2008

Der Ausgangspunkt dieser Studie bestand darin, dass dosisabhängige NSAIDs gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben und somit die Verwendung einschränken. Auch stehen selektive COX-2-Hemmer im Verdacht, das kardiovaskuläre Risiko zu steigern. Die Forscher in dieser Studie beriefen sich auf vorausgegangene Untersuchungen, wo durch Omega-3-FS eine Reduktion der Medikamente erreicht werden konnte. Die primäre Frage dieser Studie bestand darin, ob eine Omega-3-Supplementation dabei hilft, die tägliche NSAIDs-Dosis zu senken. Hierbei ist zu beachten, dass auch klinische Parameter für die Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen wurden, die als primäre Ziele in dieser Studie angesehen wurden. Um das eigentliche Ziel der Arbeit nicht zu verfehlen, wurden diese gesondert betrachtet.

Diese Studie wurde im Zeitraum zwischen August 1997 und Dezember 2002 in 2 Krankenhäusern durchgeführt, einmal in Dundee und in Edinburgh. Hier wurden 97 Patienten in einer 34 Wochen andauernden prospektiven, dual-zentren, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie randomisiert. Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, mussten einen stabilen Krankheitsverlauf, eine stabile Medikation innerhalb der letzten 3 Monate, eine reguläre Therapie mit NSAID und eine Steinbrocker-Functional-Class 1, 2 oder 3 haben. Ausgeschlossen wurden Teilnehmer, die mehr als 7,5 mg Prednisolon, sowie Fischölpräparate zu sich nahmen oder neben der RA noch andere schwere Erkrankungen aufwiesen. Die Interventionsgruppe erhielt 10g/Tag Fischöl, dies entsprach 10 Kapseln. Die Placebogruppe erhielt luftgefüllte Kapseln. Eine 1000 mg Lebertran-Fischöl-Kapsel enthielt 150 mg EPA und 70 mg DHA, sowie auch 80 Mikrogramm Vitamin A, 2,0 IU Vitamin E und 0,5 Mikrogramm Vitamin D. Die klinische Beurteilung erfolgte am Anfang der Studie sowie nach 4, 12, 24 und 36 Wochen. In der 4. Woche wurde kontrolliert, ob die Teilnehmer die Intervention auch einhielten und ob sich Nebenwirkungen zeigten durch die Supplementation der Präparate. In den anderen Wochen erfolgte dann die klinische Evaluation. Hier wurde die Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke, geschwollenen Gelenke, die Greifstärke, die Dauer der Morgensteifigkeit, die Schmerzintensivität anhand einer Skala ermittelt, außerdem wurde mit dem Stanford Health Assessment Questionnaire der Grad der körperlichen Behinderung erfasst. Weiter wurden die Teilnehmer befragt, ob sich ihr subjektiver Gesundheitszustand verbessert oder verschlechtert hat und es wurden Blutanalysen durchgeführt - großes Blutbild, biochemische Blutanalysen, reaktives Kreatin-Phosphat und IgM RF wurden getestet. Auch wurde der DAS-28 zur Beurteilung verwendet, aber dieser enthielt 3 Variablen. Die tägliche Dosis der NSAID wurde vom Teilnehmer dokumentiert und Veränderungen zur Ausgangsdosis anschließend berechnet, nach 12 Wochen wurde er aufgefordert, nach Möglichkeit die Dosis zu senken oder die Tabletten ganz weg zu lassen. Plasmalipid-Spiegel wurden auch gemessen und die Anzahl der zurückgegebenen Kapseln wurde erfasst, um die Einhaltung der Intervention zu kontrollieren.

32 Personen aus der Omega-3-Gruppe und 26 aus der Placebo-Gruppe beendeten die Studie. Die Gründe für den Austritt waren sehr unterschiedlich – z.B. Magen-Darm-Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen) - diese wurden nicht in Zusammenhang mit der Intervention gebracht. Weitere Probleme waren die Unfähigkeit, die tägliche Menge an Kapseln zu schlucken, ein Unbehagen wegen des fischigen Geschmacks oder Schwierigkeiten bei der Einhaltung der Intervention. Im Durchschnitt waren die Plasma-EPA-Konzentrationen nach 3 und 9 Monaten bei der Omega-3-Gruppe höher (8.13 +/- 5% auf 8.67 +/-5%) als bei der Placebo-Gruppe (2.96 +/-2% auf 3.04 +/-2%) - bezogen auf die Fettgesamtkonzentration. Zusätzlich wurden die zurückgegebenen Tabletten in die Bewertung einbezogen, um die Einhaltung der Intervention zu bestätigen. Hier zeigte sich, dass es keine relevanten Unterschiede in den zurückgegebenen Tablettenmengen in beiden Gruppen gab. In der Omega-3-Gruppe wurden 246 (9.1%) zurückgegeben und in der Placebo-Gruppe waren es 297 (11%).

Die Analyse des täglichen Bedarfs der NSAID ergab nach 9 Monaten eine Reduktion der Medikamentendosis: Bei 19 (39%) von 49 Patienten in der Fischöl-Gruppe und bei 5 (10%) von 48 in der Placebogruppe. Hier zeigte sich, dass die tägliche Dosis um 30% gesenkt werden konnte ($p=0,002$). Wurden nur die Patienten in die Bewertung miteinbezogen, die die Studie vollendeten, ergab sich, dass bei 19 (59%) von 32 Teilnehmern in der Omega-3-Fs Gruppe und bei 5 (19%) von 26 Teilnehmern in der Placebo-Gruppe die tägliche NSAID-Dosis nach 9 Monaten um 30% reduziert werden konnte ($P=0.003$). Es wurden außerdem die Patienten aus der Bewertung ausgeschlossen, die ihre tägliche DMARD- oder Kortisondosis erhöhten, somit ergab sich in der Omega-3-Gruppe bei 17 (61%) von 28 und in der Placebogruppe bei 5 (21%) von 24 eine Senkung der täglichen NSAID-Dosis um 1/3 ($p=0,005$).

Bei den klinischen Parametern zeigte sich durch die Intervention keine signifikante Verbesserung in Bezug auf HAQ, EMS, DAS-28-CRP, CRP und Griffkraft der linken und rechten Hand. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Visual Analog Scale (VAS) für Schmerzintensivität gegenüber der Placebogruppe (von 6.7 auf 3.05/ $P=0.029$).

6.2.2 C.Dawczynski, et al., 2009

Der Ausgangspunkt dieser Studie war die Übersichtsarbeit von Calder. C. P von 2002, sowie die von Adam. O, im Jahr 2003 durchgeführte Studie an Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die auch im Review von Calder. C. P, 2006 vorhanden ist.

In dieser vorliegenden Studie wurden Milchprodukte (Joghurt, Käse und Butter) mit Omega-3-Fs angereichert. Um herauszufinden, ob diese Auswirkungen auf die Entzündung, auf immunologische Biomarker, Biomarker des oxidativen Stresses, Serumlipide und Krankheitsaktivität bei der RA haben. In dieser Studie wurden Patienten herangezogen, die bestimmte Voraussetzungen erfüllten. So musste ihre Kortikosteroiddosis unter 15g/Tag liegen, ihre NSAR-Dosis musste 4 Wochen vor Beginn der Intervention auf einem stabilen Niveau liegen. Auch wurde drauf geachtet, dass die krankheitsmodifizierenden Antirheumatika mindestens 8 Wochen vor und während der Studie auf einer bestimmten

Dosierung gehalten wurden. Weiter wurde drauf geachtet, dass Patienten keine gastrointestinalen- oder Stoffwechselkrankheiten hatten, dass kein Alkoholismus bestand, sie keine Fischölpräparate zu sich nahmen und dass sie keine Lebensmittelallergien/Lebensmittelintoleranz haben. 45 Patienten mit manifester RA wurden in 2 Gruppen aufgeteilt, in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossoverstudie, um den Effekt von Omega-3 angereicherten Milchprodukten zu untersuchen. Die Studiendauer pro Gruppe betrug 12 Wochen mit einer 8-wöchigen Auswaschphase, dann wieder 12 Wochen. Die vorgeschriebene Ernährung enthielt ca. 40 g Fett in 200 g Joghurt, 30 g Käse mit 50% Fett in der Trockenmasse, 20-30 g Butter pro Tag. Bei diesen Lebensmitteln wurde das Fett durch Öle ausgetauscht, die reich an EPA, DPA und DHA sowie alpha-Linolensäure waren. Die tägliche Dosis an Omega-3-Fs war 1.1 g alpha-Linolensäure, 0.7 g EPA, 0.1 g DPA und 0,4 g DHA. Kommerziell hergestellte Produkte dienten als Placebo. Die Arachidonsäurezufuhr belief sich auf 50 mg/Tag bei den veränderten Lebensmitteln und bei den konventionellen Lebensmitteln bei 70g pro Tag. Um die tägliche Aufnahme von Fs mit einzubeziehen, musste ein Ernährungsprotokoll ausgefüllt werden. Am Anfang und am Ende jeder Interventionsphase wurde das Gewicht ermittelt, Blutdruck gemessen, Zeit der Morgensteifheit sowie die Krankheitsaktivität anhand des DAS 28 ermittelt. Außerdem wurde am Anfang und am Ende jeder Interventionsperiode das reaktive-C-Protein, Alkaliphosphatase, die Gamma-Glutamyltransferase-Konzentration und Cyclooxygenase-Expression im Plasma untersucht. Weiter wurde im Serum Cholesterin, HDL, LDL, TAG und Lipoprotein A Konzentration gemessen. Im 24 Stundenurin wurden Kollagenquervernetzung, 7,8-Dihydro-8-oxo-deoxy-guanosin (8-oxo-dG), 15-keto-dihydro-PGF2 alpha und Kreatinin untersucht. Auch wurde das C-reaktive Protein, die Aktivität der Gamma-Glutamyltranspeptidase, der alkalischen Phosphatase und die Immunphänotypisierung bestimmt. Des Weiteren wurde die COX1 und COX2-Expression ermittelt. Um den Kochenabbau zu analysieren, wurden Werte ermittelt für die Pyridinoline-Kratine und Deoxypyridinolin. Von den 45 Patienten schieden 6 wegen eingetretenen Nebenwirkungen durch die Medikation aus, somit verblieben 39 Patienten. Von diesen wurden 11 ausgeschlossen, da sie 4 Wochen vor den Untersuchungen eine Kortikoidinjektion benötigten. Weiter wurden 7 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, da nicht sicher gestellt werden konnte, dass sie die Intervention einhielten. Somit wurden für 21 Patienten statistische Daten erhoben. Diese zeigten, dass sich die Konzentration der ALA, EPA, DPA, DHA, n-3 FA und n-3 LC-PUFA in den Plasmalipiden signifikant erhöhte. Zusätzlich kam es auch zu einer Senkung des AA: EPA, AA: n-3LC-PUFA Verhältnisses in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe waren die FA unangetastet geblieben. Es gab einen leichten Anstieg der AA in dieser Gruppe. Die abschließenden Werte aller n-3 LC-PUFA und n-3, n-6-FA, SFA-Verhältnisse zeigten signifikante Unterschiede ($P < 0,05$) zwischen den Gruppen. Die Konzentration der ALA, EPA, DHA, n-3 FA und n-3 LC-PUFA in den Cholesterinestern erhöhte sich signifikant in der Interventionsgruppe. Durch den Konsum der angereicherten Milchprodukte war das Verhältnis der n-6 FA signifikant gesunken ($P < 0,05$). Die Konzentration der EPA und MUFA erhöhte sich durch die Zufuhr von Milch signifikant in den Phospholipiden. Die Verhältnisse verringerten sich durch den Konsum der n-3 LC-PUFA ($P < 0,05$). Der Anstieg der DPA, DHA, n-3 FA und n-3 LC-PUFA war nicht signifikant.

Die Auswertung des Ernährungsprotokolls ergab keine Unterschiede in der Aufnahme von Ölsäure, AA, EPA, DHA, SFA, MUFA, PUFA, n-3 LC-PUFA, trans-Fs zwischen der Interventionsgruppe und der Placebogruppe. Die Aufnahme von n-3-LCPUFA betrug 0.2 g - 0.3 g am Tag und der AA 0.8-0.9 g am Tag - durch Fisch und Fleisch. Das Gesamtcholesterin blieb durch die Intervention unangetastet, obwohl das HDL angestiegen war durch den Konsum der Milchprodukte, die mit n-3 LC PUFA angereichert waren. Das HDL sank in der Placebogruppe, dies war aber nicht signifikant. Das LDL und LDL: HDL Verhältnis blieb von jeder Intervention unbeeindruckt. Darüber hinaus zeigte sich durch den Konsum der angereicherten Milchprodukte eine deutliche Senkung des Lipoproteins A, sowie auch eine Minderung des TAG-Wertes von 1,1 zu 1,0 mmol/l gegenüber der Kontrollgruppe, in der sich dieser erhöhte. Die Schlussdaten zeigten keine Unterschiede der Werte in Bezug auf die Kontrollgruppe und Interventionsgruppe. Die immunologischen Parameter blieben von der n-3 LC-PUFA-Supplementierung unangetastet. Die Granulozyten-Konzentration per Mikroliter; der Anteil der CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, NK, CD3+HLA-DR+, CD8+CD57+, CD25+, CD4+CD25+-Zellen sowie das Ausmaß der COX2 Aktivität blieb unstimuliert. Jedoch gab es eine signifikante Erhöhung der Granulozyten, CD19+ und COX1-Expression in der Interventionsperiode. Weiter war bei der n-3 LC-PUFA-Supplementierung eine signifikante ($P < 0,05$) Verringerung der Lymphozyten, Monozyten, den Lipopolysaccharid stimulierenden COX2 Expression und den CD3+NK+ zu verzeichnen. Bei der Placebogruppe waren die Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten, der Anteil der Subpopulationen der T-Lymphozyten sowie die COX-Expression vergleichsweise unbeeinflussbar, nur die Anzahl der CD57+ Zellen verringerte sich ($P < 0,01$). Die endgültigen Werte für Granulozyten, CD8+ ,CD3+ HLA-DR+ und COX-2-Expression (unstimuliert) waren in der Omega-3 Gruppe signifikant höher, während die Werte der Lymphozyten in der Placebogruppe höher waren ($P < 0,05$). Pyridinoline/Kreatine und Desoxypyridinolin/Kreatine-Konzentrationen sowie das Verhältnis zueinander blieben in beiden Gruppen unverändert. Während der gesamten Studienzeit von 2x12 Wochen sanken die Pyridinolin-/Kreatinkonzentrationen signifikant von 50,5 auf 40,2 nmol Pyr/mmol Crs, auch sank das Desoxypyridinolin-/Kreatinkonzentrationen signifikant von 11,8 auf 9,1 nmol Desoxypyridinolin /mmol Cr ($P < 0,05$). Die Urinkonzentrationen von 8-iso PGF 2alpha (nmol/mmol Cr),15-keto-dihydro-PGF 2alpha (nmol/mmol Cr) und 8-oxodG (ng/mg Cr; nmol/24 h per kg) blieben während der ganzen Studie konstant. Es gab keine signifikanten Konzentrationen der zuvor erwähnten Parameter in Bezug auf den Anfangswert und den Endwert in jeder Studienperiode, zwischen dem Endpunkt der Behandlungsgruppe und für die gesamte Zeit der Studie. Es gab zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe für den ganzen Zeitraum der Studie keine wesentlichen Verbesserungen hinsichtlich des C-reaktives Proteins, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke und des DAS28. Im Bezug auf die Dauer der Morgensteifigkeit verringerte sich diese in beiden Perioden, dies war aber nicht signifikant. Weiter waren die Endwerte des C-reaktiven Protein in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($P < 0,05$). Die Ausgangswerte des C-reaktiven Proteins korrelierten signifikant mit Erythrozytensedimentationsraten ($r 0,381$) und den DAS28 ($P < 0,01$). Auch die Anfangswerte der Blutsenkungsgeschwindigkeit korrelierten mit den Pyridinolin-/Kreatinkonzentrationen ($P < 0,05$) und ebenfalls auch mit den 8-oxodG

(nmol/24 h per kg; $P < 0.05$). Zusätzlich korrelierte das Pyridinolin-/Kreatinkonzentrationen mit dem Desoxypyridinolin-/Kreatinkonzentrationen ($r = 0.722$; $P < 0.01$) signifikant. Weiterhin korrelierte das 8-iso-PGF 2 alpha dem mit 8-oxodG (nmol/24 h pro kg; $r = 0.376$; $P < 0.05$) und 15-Keto-Dihydro-PGF2a ($P < 0.01$). Die Anfangswerte des COX-1 korrelierten signifikant mit den unstimulierten COX-2 ($P < 0.01$), 8-iso-PGF2alpha ($P < 0.01$) und 15-keto-dihydro-PGF2alpha ($P < 0.01$). Darüber hinaus gab es eine Korrelation zwischen den unstimulierten COX-2 und Desoxypyridinolin-/Kreatinkonzentrationen ($P < 0.05$), 8-iso-PGF2a ($P < 0.01$) und 15-Keto-Dihydro-PGF 2alpha ($P < 0.05$).

6.2.3 C.Dawczynski, et al., 2011

Der Ausgangspunkt dieser Studie war die Übersichtsarbeit von Calder. C. P von 2006 s.u. Kapitel 7.2, das auf den Nutzen der Omega-3-Fs hindeutete. Für den Nutzen der γ -Linolensäure wurden weitere Studien herangezogen, in denen eine Menge von 1400-2800mg/Tag verwendet wurde, wodurch sich ein Nutzen bei der RA einstellte. Mit diesem Hintergrund sollte der mögliche Nutzen von Omega-3-Fs untermauert werden und hierfür wurde diese Studie durchgeführt.

In dieser doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten herangezogen, die die Kriterien des American College of Rheumatology und der European Spondyloarthropathy Study Group erfüllten. Zusätzlich mussten sie zu Studienbeginn eine bestimmte Krankheitsaktivität aufweisen. Dies wurde anhand von bestimmten Kriterien ermittelt - diese waren unter anderem: die Anzahl der geschwollenen Gelenke, der Druckschmerz empfindlichen Gelenke, die Dauer der Morgensteifigkeit sowie die immunologischen Blutparameter. Auch mussten sie eine stabile Medikation vier Wochen vor Beginn der Studie aufweisen. Patienten mit gastrointestinalen und metabolischen Beschwerden, Alkoholabusus, Fischöl-Supplementierung oder γ -Linolensäure enthielten wurden ausgeschlossen. Auch Patienten die eine Lebensmittelallergie hatten, schwanger oder stillend waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patienten konnten frühzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden, insofern sie eine schwere Infektion hatten, sich nicht auf die Intervention und die Kontrollen einließen und wenn sich ihre DMARD-Dosis änderte.

Somit wurden 60 Patienten in die 12-Wochen dauernde Studie aufgenommen. Diese wurden dann in vier Gruppen aufgeteilt und erhielten: Gruppe 1: 3000 mg/Tag Omega-3-Fs, Gruppe 2: 3150 mg GLA /Tag, Gruppe 3: 1575mg/Tag Omega-3-Fs und 1800 mg/Tag GLA (3), Gruppe 4: 3000 mg/Tag Olivenöl. Blutanalysen wurden zu Beginn der Studie und nach 12 Wochen durchgeführt, um die Fs-Einlagerung in den Plasmalipiden, Cholesterinester und den Erythrozyten zu bestimmen (EPA, AA, DGLA, AA/EPA-Verhältnis). Weiter wurde zur klinischen Beurteilung der DAS-28 und der VAS sowie der EMS (Selbstbewertung durch den Patienten) durchgeführt. Auch sollten die Patienten ihre tägliche Medikamentendosis protokollieren. Des Weiteren sollten diese am Anfang und am Ende des Interventionsraums ein 7-Tage-Ernährungsprotokoll führen.

Von 60 Patienten, welche die Studie angingen, beendeten 47 die Studie. Die meisten begründeten ihren Austritt aus dieser Studie damit, dass die Einnahme der Kapseln für sie zu beschwerlich war. In Gruppe 1 zeigte sich ein signifikanter Rückgang des DAS-28 (von 4.7 ± 0.9 auf 3.8 ± 1.2 , $P \leq 0.05$), sowie in der Gruppe 2 (von 4.7 ± 1.1 auf 3.9 ± 0.9 , $P \leq 0.05$). In der Gruppe 3 zeigte sich keine Besserung der Krankheitsaktivität. Es zeigte sich aber, dass in der Gruppe 4 ein leichter Rückgang des DAS-28 (von 4.4 ± 0.6 auf 3.7 ± 1.2 , $P \leq 0.05$) zu verzeichnen war. Bezüglich der VAS-Skala war auch ein Rückgang zu verzeichnen: In der Gruppe 1 von 61.3 ± 17.6 auf 36.2 ± 23.6 mm ($P \leq 0.05$), in Gruppe 2 von 51.9 ± 21.0 auf 35.6 ± 25.0 mm ($P \leq 0.1$). In den Gruppen 3 und 4 verbesserte sich der VAS nicht: Gruppe 3: 44.2 ± 16.4 mm auf 45.3 ± 25.0 mm und in Gruppe 4: 41.8 ± 21.4 auf 41.6 ± 26.0 mm. In Gruppe 1 zeigte sich unter der Einnahme von Omega-3-Fs eine signifikante Erhöhung der EPA, DPA, DHA, n-3 LC-PUFA und n-3 Fs in den Plasmalipiden. Darüber hinaus zeigte sich in dieser Gruppe eine signifikante Abnahme des AA/EPA-Verhältnisses, sowie des n-6/n-3 PUFA Verhältnisses und MUFA, insbesondere der Ölsäure ($p \leq 0,01$). In der zweiten Gruppe senkte sich die Konzentration der Linolsäure, alpha-Linolensäure, EPA, DPA, n-3 LC-PUFA, n-3 PUFA und MUFA deutlich, während sich die Konzentration der GLA, AA, n-6-PUFA und SFA erhöhte, sowie auch das n-6/n-3 Verhältnis. ($p \leq 0,05$). In Gruppe 3 erhöhte sich nur die GLA-Konzentration signifikant ($p \leq 0,05$), während andere Fs durch die Intervention unbeeinflusst blieben. In der Gruppe 4 sind DPA und n-3 LC-PUFA deutlich zurückgegangen, wobei sich aber das Verhältnis der n-6/n-3 PUFA erhöhte ($p \leq 0,05$). Allerdings veränderte sich die Konzentration der Ölsäure nicht. In den Cholesterinester in Gruppe 1 erhöhte sich die Konzentration von EPA und der n-3 LCPUFA, während ALA und GLA signifikant sank ($p \leq 0,05$). Die jeweiligen Konzentrationen weiterer Fs blieb unverändert. Aufgrund der Einnahme von GLA in der Gruppe 2 erhöhte sich die Konzentration der GLA, DGLA und AA deutlich, die LA in dieser Gruppe reduzierte sich ($p \leq 0,05$). Es gab in Gruppe 3 und 4 keine wesentlichen Veränderungen bei den ausgewählten Fs, nur bei Palmetinsäure, GLA und DGLA gab es einen Anstieg in Gruppe 3. Aufgrund der n-3 LC-PUFA Einnahme zeigte sich in Gruppe 1 ein deutlicher Rückgang der Ölsäure, LA, GLA, ALA, DGLA, AA, AA /EPA, n-6-PUFA sowie des n-6/n-3 Verhältnisses, hingegen kam es zu einer Zunahme der EPA, DPA, DHA, n-3 LC-PUFA, n-3 PUFA und SFA ($p \leq 0,05$) in der Erythrozytenmembran. Das Verhältnis der AA/EPA sank von $25,1 \pm 10,1$ auf $7,2 \pm 4,7$ ($p \leq 0,001$). Weiter erhöhte sich der n-3-FA-Index in dieser Gruppe signifikant von $3,1 \pm 0,8$ auf $5,5 \pm 1,7\%$ ($p \leq 0,001$), bei den anderen Teilnehmergruppen blieb er unverändert. Aufgrund der Einnahme von 3 g GLA/Tag in der Gruppe 2, kam es zu einer dreifachen Zunahme von GLA, während dessen sich die DGLA verdoppelte im Vergleich zum Ausgangswert ($p \leq 0,05$). Zusätzlich verringerte sich das Verhältnis von ALA und MUFA deutlich in dieser Gruppe. Ein bemerkenswerter Anstieg der GLA, DGLA und EPA war das Ergebnis der Supplementationen in Gruppe 3 ($p \leq 0,05$). In der Olivenöl-Gruppe zeigten sich keine Auswirkungen auf die FS. Die Analyse des Ernährungsprotokolls ergab, dass die verzehrten Lebensmittel in den vier Interventionsgruppen vergleichbar waren, hier zeigten sich nur marginale Unterschiede in der Nahrungsaufnahme. In Gruppe 2 zeigte sich eine erhöhte Aufnahme von Kohlenhydraten und in Gruppe 3 waren es Ballaststoffe. Die Auswertung der zugenommenen Nährstoffe ergab, dass Energie, Kohlenhydrate, Ballaststoffe, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und

Kalzium mit den Referenzwerten der Nährstoffzufuhr vergleichbar waren, wohingegen die Aufnahme von Protein, Fett und SFA zu hoch war und die PUFA-Aufnahme zu gering im Vergleich zu den Richtlinien. Zusätzlich dokumentierten die Patienten ihren Konsum an Fisch oder Fischprodukten, um ihre zusätzliche Zufuhr von n-3 LC-PUFA aufzuzeichnen. Die Mehrheit der Patienten in den Gruppen 1 und 3 konsumierten 2-3 Portionen Fisch pro Woche, die Teilnehmer aus Gruppe 2 und 4 hingegen aßen 1-2 Portionen. Daraus folgte, dass die zusätzliche tägliche Aufnahme von n-3 LC-PUFA aufgrund des Konsums von Fisch und Fischprodukten vergleichsweise hoch war und zwischen 0,3 g n-3 LC-PUFA / Tag in Gruppe 4, 0,4g n-3 LC-PUFA /Tag in Gruppe 2 und 0,6 g n-3 LC-PUFA /Tag in den Gruppe 1 und 3 variierte. An Fisch wurde hauptsächlich Lachs, Rotbarsch, Thunfisch, Hering und Forelle verzehrt. Die statistische Analyse der Krankheitsaktivität zeigte eine Korrelation der Fs gegenüber den Indexen DAS28 und VAS. Es bestand eine positive Korrelation zwischen DAS28 und AA ($r = 0,342$) und DGLA ($r = 0,348$) in den CE. Weiterhin gab es eine negative Korrelation zwischen EPA und EM und VAS ($r = -0,323$) sowie zwischen DHA in den EM und DAS28 ($r = -0,361$). Das Verhältnis von AA/EPA in EM korrelierte mit den VAS ($r = 0,343$) und es zeigte einen Zusammenhang zwischen DAS und VAS ($r = 0,419$). Außerdem gab es eine starke Korrelation zwischen GLA ($r = 0,375$), DGLA ($r = 0,486$), AA ($r = 0,730$), EPA ($r = 0,463$), DHA ($r = 0,552$) und DGLA/AA- Verhältnis ($r = 0,417$) in den PL und diesen Fs oder dem Verhältnis im EM. Weiter zeigt sich eine starke Beziehung zwischen GLA-DGLA ($p=0,01$), AA-GLA ($p=0,05$) und AA-DGLA ($p=0,01$) Konzentrationen in den PL, CE, und EM. Im Gegensatz dazu gab es keine signifikante Korrelation zwischen dem Verhältnis von EPA und AA, EPA und DAS28 oder DHA und AA-Konzentrationen.

7 Relevante Meta-Analysen-Reviews von 2006 bis 2009

7.1 C. Calder, 2006

Calder untersuchte in seinen systematischen Reviews, welchen Einfluss die Omega-3-Fettsäuren EPA und DPA auf akute und chronisch entzündliche Erkrankungen haben, die unter anderem charakterisiert sind durch entzündungsfördernde Zytokine und Eicosanoide. Ein Ziel dieser Arbeit bestand darin herauszufinden, ob eine Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren einen Einfluss auf das Entzündungsgeschehen bei der Rheumatoiden Arthritis hat, die sich durch Entzündungen der Gelenke kennzeichnet, die mit Schwellungen, Schmerzen, Funktionsbeeinträchtigung und Morgensteifigkeit einhergeht.

In der Metaanalyse zeigte sich, dass bei mehreren Placebo-kontrollierten Studien die Leukotrienen-B4-Produktion durch die neutrophilen Granulozyten (101-104) und Monozyten (103-105) sank. Weiter sank auch die Interleukin-1-Produktion durch Monozyten (106), sowie auch die Plasma-Interleukin-1 β -Konzentration (107). In Studie (101) sank die Konzentration des C-reaktives Proteins und es zeigte sich weiter eine Normalisierung der neutrophilen chemotaktischen Antwort in Studie (108). Die Dosis der in den Studien verwendeten langkettigen Omega-3-Fs PUFAs betrug zwischen 1,6 und 7,1 g/Tag und im Durchschnitt 3,5 g/Tag.

Die häufigsten, in den Studien verbesserten, Symptome waren: Verbesserung der Morgensteifheit, Reduzierung der empfindlichen, geschwollenen Gelenke, erhöhte Griffkraft. Auch zeigte sich eine Senkung der Dosis der nicht-steroidalen-entzündungshemmenden Medikamente. Unterschiedliche Studien haben (121-126) gezeigt, dass eine Fischöl-Supplementation einen Vorteil beim Management der rheumatoiden Arthritis hat. Eine Meta-Analyse, die 9 veröffentlichten Untersuchungen aus dem Zeitraum von 1985 bis 1992 beinhaltet - inklusive einer nicht veröffentlichten Untersuchung, zeigte, dass eine Gabe von Fischöl die Schmerzempfindlichkeit in den Gelenken, Morgensteifheit für 3 Monate erheblich reduziert hat. Eine weitere Meta-Analyse, in der 10 Untersuchungen zwischen 1985 bis 2002 durchgeführt wurden, beinhaltet eine Studie über Leinsamenöl und eine Studie, die keine Placebogruppe gegenüber Fischöl beinhaltet. Weiter wurde eine Studie durchgeführt, für die man sich entschlossen hatte, die Omega-3-Fs statt der oralen Gabe transdermal über Ultraschall zu verabreichen. Diese Meta-Analyse (120) ist zu dem Schluss gekommen, dass Fischöl keinen Effekt auf die rheumatoide Arthritis hat, in Bezug auf Schmerzen, geschwollene Gelenke, Krankheitsaktivität oder die Selbstbewertung der Krankheitsaktivität. Bei Qualitätsproben in sechs Studien stellte die Analyse fest, dass sich durch die Omega-3-Fs die tägliche Dosis der antientzündlichen Medikamente bzw. des Kortisons reduzieren ließ. Die Effekte der langkettigen Omega-3-Fs zeigten bei (120) keine Wirkung auf die druckschmerzempfindlicheren Gelenke - dies war eine Abweichung von der früheren Meta-Analyse 119, die einen positiven Nutzen im Management der druckempfindlichen Gelenke zeigt. Somit zeigte diese Metaanalyse einen starken Hinweis darauf, dass Omega-3-Fs einen klinischen Nutzen bei der rheumatoiden Arthritis haben. (Tabelle: 9)

Overview of placebo-controlled studies using long-chain n=3 fatty acids (fish oil) in patients with rheumatoid arthritis¹

Reference	Dose of EPA + DHA	Duration	Placebo	Clinical outcomes improved with long-chain n=3 PUFAs	Included in Fortin et al meta-analysis (119)	Included in AHRQ meta-analysis (120)
(101)	<i>g/d</i> 1.8 + 1.2	<i>wk</i> 12	Paraffin oil	Number of tender joints; duration of morning stiffness	Y	Y
(102)	2.7 + 1.8	14	Olive oil	Number of tender joints; number of swollen joints; time to fatigue; physician's global assessment	Y	N
(103)	3.2 + 2.0	12	Olive oil	Number of tender joints; grip strength	Y	Y
(104)	2.0 + 1.3	12	Coconut oil	Number of swollen joints; duration of morning stiffness	Y	N
(106)	1.7 + 1.2	24	Olive oil	Number of tender joints; number of swollen joints; grip strength; physician's global assessment	Y	Y
(106)	3.5 + 2.4	24	Olive oil	Number of tender joints; number of swollen joints; grip strength; physician's global assessment; duration of morning stiffness	Y	Y
(105)	2.0 + 1.3	12	Coconut oil	Number of swollen joints; joint pain index	Y	Y
(109)	1.8 + 1.2	24	Mixed oils	Number and severity of tender joints; physician's global assessment; use of NSAIDs	N	Y
(107)	2.0 + 1.2	12	Mixed oils	Number and severity of tender joints	N	N
(110)	2.0 + 1.2	12	Vegetable oil	Number of tender joints; duration of morning stiffness	Y	Y
(111)	3.8 + 2.0	16	Corn oil	Number and severity of tender joints; duration of morning stiffness	Y	N
(112)	1.7 + 1.1	52	Air	Use of NSAIDs	N ²	N
(113)	1.7 + 0.4	52	Olive oil	Physician's pain assessment; patient's global assessment; use of NSAIDs or DMARDs	N ²	Y
(114)	4.6 + 2.5	26–30	Corn oil	Number of tender joints; duration of morning stiffness; physician's assessment of pain; physician's global assessment; patient's global assessment	N ²	N
(115)	Total 40 mg/kg (≈2.2–3.0)	15	Mixed oils	Number of swollen joints; duration of morning stiffness; patient's assessment of pain; patient's global assessment; physician's global assessment; health assessment by questionnaire	N ²	N
(116)	≈2.4 + 1.8	12	Corn oil	Number of swollen joints; number of tender joints; patient's global assessment; physician's global assessment; patient's assessment of pain	N ²	N
(117)	1.4 + 0.2 (+ 0.5 γ-linolenic acid) in a liquid supplement	16	Liquid supplement without added PUFA	None	N ²	N ²
(118)	Total 3.0	24	Soybean oil	Duration of morning stiffness; joint pain; time to onset of fatigue; Ritchie's articular index; grip strength; patient's global assessment	N ²	N ²

¹ AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; DHA, docosahexaenoic acid; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EPA, eicosapentaenoic acid; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

² Published too late to be considered.

Tabelle 8: Übersichtstabelle Placebo-kontrollierter Studien bei RA

Quelle: Calder. C. P, 2006, S.1512

Weiter begutachtete Calder den Nutzen der α-Linolensäure in Bezug auf antientzündliche Wirkungen. Er beschrieb, dass eine 4-Wochen-Gabe von 13,7 g α-Linolensäure die Produktion der TNF-alpha und IL-1 um 27%-30% in den Zellen senkte. Im Vergleich zeigte eine Verabreichung von 2,7 g EPA und DHA/Tag, dass die Expression der Zytokine um 70 - 78% sank. Hier zeigte sich eine 9-fach stärkere Wirkung durch die Omega-3-FS als durch Pflanzliche. In anschaulichem Kontrast zeigte sich in weiteren Studien, dass eine geringere Dosis (2-9,5g/Tag) alpha-Linolensäure keinen positiven Nutzen auf die Chemotaxis der Immunzellen hatte, auch sank die TNF-α, IL-1β und IL-6 nicht. Weiter könnten die Daten darauf deuten, dass eine Supplementation mit über 10 g/Tag α-Linolensäure am effektivsten sei und die Supplementation an vorgefertigten Omega-3-Fs geeigneter um eine Immunmodulation zu erreichen.

7.2 J. Brenna, 2009

Für diese Arbeit wurden Übersichten herangezogen, die von Plourde, M. und Cunnane, S. C. im Jahr 2007 sowie von Burdge, G. C. und Calder, P. C. erstellt wurden. In dieser Übersichtsarbeit von Brenna, J. T. wurden Studien aufgeführt, die sehr unterschiedliche Dosierungen aufweisen. Diese gingen bis zu 40g/Tag und die Dauer belief sich auf bis zu 42 Wochen. In den meisten Fällen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der EPA im Plasma durch die Einnahme von ALA. Auch zeigte sich bei manchen Interventionen, dass es zu einem Anstieg der DPA kommt, aber kaum zu einem Anstieg der DHA. Hier kam man zu dem Schluss, dass eine ALA-Supplementierung beim Menschen zu einem Anstieg der EPA, DPAn-3 führt, aber kaum die DHA-Konzentrationen in Plasma und den zirkulierenden Blutzellen erhöht (Tabelle 10). Weiter zeigte sich, dass Diäten mit niedrigem α -Linolensäuregehalt und hohem Linolensäuregehalt zu keiner Anhebung der Omega-3-Fs-Konzentration führen (Tabelle 10). Auch geringe Gaben von EPA zeigten einen Anstieg der EPA und DPAn-3, aber es kam zu keiner Änderung der DHA (Tabelle 9). Weiter zeigte die Übersichtsarbeit, dass eine Gabe von ALA die Konzentration der DHA bei Säuglingen besser ansteigen lässt als bei Erwachsenen. Brenna gab eine Umwandlungsrate bei Säuglingen von 1% an und beschrieb, dass diese beim Erwachsenen wesentlich niedriger ist. Die Übersichtsarbeit zeigte, dass es eine Umwandlung der ALA zu EPA, DPA und DHA gibt, die aber von Studie zu Studie sehr individuell sind. Eine Supplementation mit ALA führte bei Erwachsenen zu einer deutlichen Erhöhung der EPA und DPAn-3, hier zeigte sich, dass eine Supplementation mit vorgefertigter EPA 15-mal effektiver ist. Auch zeigte sich, dass DHA sich nur wenig in den Zellen einlagert. Eine Umwandlung der ALA zu n-3-Fs wird beeinflusst durch das Verhältnis von ALA: AL in Lebensmitteln. Weiter zeigte sich, dass eine hohe Menge an Omega-6-FS im Gewebe die Konzentration der Omega-3-FS senkt. Die Ergebnisse aus dieser Übersichtsarbeit geben Auskunft darüber, dass eine Kombination aus vorgefertigter Omega-3-FS und α -Linolensäure die Konzentration von n-3-FS am effektivsten im Organismus erhöhen lässt. Es zeigte sich, dass eine Supplementation mit ALA bei Frauen die Omega-3-FS-Spiegel besser als bei Männern erhöht. Dies wurde auf die Aktivität der Enzyme zurückgeführt, die bei Frauen durch das Hormon Östrogen besser ist. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Fötus im Organismus Omega-3-Fs braucht. (Burdge, G.C, Calder, P. C., 2006 S. 592) Weitere Faktoren wurden aufgeführt, die die Umwandlungsrate beeinflussen können – unter anderem Rauchen und der Krankheitszustand.

Reference	Subjects	Duration (weeks)	EPA (g d ⁻¹)	EPA form	Blood fraction	Change in	
						EPA	DHA
1 Terano et al. [2]	8 M	4	3.6	EE	PL	+128%	ns
2 Hirai et al. [3]	8 M	4	3.6	EE	PL	+131%	ns
3 Grimsgaard et al. [6]	75 M	7	3.8	EE	PL	+297%	-15%
4 Mori et al. [8]	19 M/F	6	4	EE	PL	+8%	ns
5 Park and Harris [10]	10 M/F	4	4	EE	Platelets	+1550%	ns
6 Woodman et al. [11]	17 M/F	6	4	EE	PL	+540%	ns
7 Peet et al. [18]	32, 32, or 27 M/F	12	1, 2, or 4	EE	RBC	+17%, 24%, or 39%	ns

Tabelle 9: Anstieg der EPA und DHA nach Verabreichung von EPA, Quelle: Brenna, T. J., et al., 2009, S.87

Reference	Subjects	Duration (weeks)	ALA (g d ⁻¹)	ALA form	Blood fraction	Change in	
						EPA	DHA
1 Bloedon 08 [1]	29 M/F	10	40	FS	TL	ns	ns
2 Goyens 06 [4]	10 M/F	6	1.1% En	M	PL	+9.7%	ns
3 Harper 06 [5]	31 M/F	26	3	FSOC	TL	+53%	+ 4%
4 De Groot 04 [7]	29 F	26	2.8	M	PL	ns	ns
5 James 03 [9]	15 M/F	3	1.5	FSOC	PL	+23%	ns
6 Finnegan 03 [12]	29 M/F	26	4.5	M	PL	+90%	ns
7 Wallace 03 [19]	8 M	12	3.5	FSOC	PL	+60%	+ 2%
8 Francois 03 [21]	7 F	4	10	FSOC	TL	228%	ns
9 Li 99 [23]	17 M	6	3.7	M	PL	+13%	ns
	17 M	6	15.4	M	PL	+250%	ns
10 Ezaki 99 [25]	20 M/F	42	+3	perilla	TL	+45%	+21%
11 Allman 95 [27]	11 M	3.2	22	FS	Platelets	1.2	ns
12 Nordstrom 95 [28]	22 M/F	12	9.6	FSO	TL	+0.02%	+ 0.5%
13 Cunnane 95 [30]	10 M/F	4	9	FS	PL	+33%	ns
14 Mantzioris 95 [31]	15 M	4	13.7	M	PL	+138%	+ 14%
15 Freese 94 [33]	20 M	6	5.6	C	CE	-27%	ns
16 Kelley 93 [35]	10 M	8	21	FSO	PBMC	+100%	ns
17 Chan 93 [37]	8 M	6	14	C	PL	+100%	ns
18 Mutanen 92 [39]	26 M	3.5	5.4	C	Platelets	NR	ns
19 Kwon 91 [41]	30 M	8	1% En	C	Platelets	ns	ns
20 Clark 92 [43]	21 M/F (infants)	10	+2.6% En	FSO	TL RBC	+105%	+38%
21 Jensen 96 [45]	80 M/F (infants)	17	+0.55, +1.3,+2.9% En	C	PL RBC	ns,+136%,+264% ns,+155%,+309%	ns,ns,+152% ns,ns,+147%

Tabelle 10: Umwandlung der ALA zu EPA und DHA

Quelle: Brenna, T. J., et al. 2009, S.87

FS, Leinsamen; FSO, Leinsamenöl; FSOC, Leinsamenöl in Kapseln; M, Margarine; C, Rapsöl; TL, total Lipide; PL, Phospholipide; CE, Cholesterinester; PBMC, mono nukleare Zellen {pl} des peripheren Blutes; RBC, Rote Blutkörperchen; ns= keine Signifikanz

8. Diskussion

8.1 Beurteilung der Ergebnisse

Ziel dieser vorliegenden Diskussion ist es, die Erkenntnisse zur Wirkung der Omega-3-FS und ALA beim Management der RA auf Basis der betrachteten Arbeit von Calder 2006, der Übersichtsarbeit von Brenna. J und den in dieser Arbeit angesammelten Informationen zusammenzufassen und einzuordnen.

8.1.1 Ergebnisse aus den randomisierten, kontrollierten Studien

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die Omega-3-Fettsäuren einen herausragenden Platz einnehmen in der adjunktiven Therapie der Rheumatoiden Arthritis. Die Entzündungshemmung erfolgt insbesondere durch die Manipulation des Omega-6- und Omega-3-Fettsäurespektrums in der Nahrung (Adam, O., 2009, Seite 553-554).

B. Galarraga et al beschäftigten sich nebensächlich mit der Wirkung von Omega-3-FS auf das Management der Symptome. Ihr Hauptanliegen bestand darin, ob eine Reduktion der NSAR-Medikamente bei der RA möglich ist. Bei der Analyse der täglichen NSAR-Medikamentendosis wurden auch Patienten miteinbezogen, die die Studie vorzeitig

beendeten, wodurch das Ergebnis an statistischer Aussagekraft verloren hat. Hierzu kann gesagt werden, dass in der Studie von 49 Patienten der Omega-3-Gruppe die Rede war, tatsächlich beendeten jedoch nur 19 Patienten die Studie, von denen aber zusätzlich 2 Patienten aus der Analyse herausgenommen wurden; diese verbleibenden 17 Patienten konnten ihre tägliche NSAR-Dosis reduzieren. Bei einer statistischen Auswertung ist die Gesamtzahl der Probanden am wichtigsten, um genaue Ergebnisse zu erzielen. Obwohl ein solches Defizit in dieser Studie zu verzeichnen war, kann die Studie ein guter Ausgangspunkt für weitere Studien, bezüglich der Reduktion der täglichen Medikamentendosis, sein. In Bezug auf den klinischen Parameter zeigte diese Studie keine wirkliche Verbesserung, außer beim VAS. Was darauf zurückzuführen ist, dass in der Studie nur die Plasmalipidspiegel überprüft wurden. Diese haben nur eine geringe Aussagekraft über die tatsächliche Einnahme der Kapseln und der Fettsäureeinlagerung in den Zellen. Denn dieser reflektiert nur den Konsum der letzten Tage. (Dawczynski, C., et al., 2011, S.12) Die Patienten konnten auch erst zum Ende der Studie die Kapseln genommen haben?. Durch diese Defizite hat die Studie an Qualität verloren. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Reduktion der täglichen Medikamentendosis darauf zurückzuführen ist, dass sich die VAS-Skala leicht verbesserte, bezüglich der Schmerzintensivität. Um die Schmerzen bei Patienten zu mildern, werden unter anderem NSAID eingesetzt (Heinzel, S., 2010). Diese hemmen die Enzyme COX-1 und COX-2 wodurch keine proinflammatorischen Eicosanoide gebildet werden, die den Schmerz verstärken. Somit ist die Wirkung auf die Einlagerung der Omega-3-Fs zurückzuführen, wodurch die Arachidonsäure aus den Zellen verdrängt wird und weniger PGE₂, PGI₂ gebildet wird. Siehe Kapitel 5.1.1

C.Dawczynski, et al., 2009 zeigte in ihrer Studie, dass angereicherte Milchprodukte mit Omega-3-Fs einen Nutzen bei der RA haben können auf die Blutfettwerte, Immunzellen, verringerte COX-2 Expression, gesteigerte COX-1-Expression und den Knochen/Knorpelabbau - durch die verringerte Ausscheidung des Hydroxypyridinium-Crosslinks. Dass sich kein klinischer Nutzen gezeigt hatte, kann auf die geringere Umwandlungsrate der α -Linolensäure zurückzuführen sein, der vermutlich mit höheren Konzentrationen an α -Linolensäure ausgeglichen würde. Auch war die Gabe von den vorgefertigten Omega-3-FS relativ klein. Im Grunde stellt diese Studie eine gute Ausgangslage, um weitere Studien mit höheren Konzentrationen an ALA in Lebensmitteln zu versuchen. Die Beeinflussung der Immunantwort kann darauf zurückzuführen sein, dass Omega-3-Fs ein Inhibitor der Cyclo-Lipoxygenase ist, dadurch wurden weniger Leukotrine gebildet. (Siehe Kapitel 5.1.5) Somit kam es zur verringerten Synthese der proinflammatorischen Eicosanoide und zur vermehrten Bildung der antinflammatorischen Eicosanoide durch die Einlagerung der Omega-3-FS in den Zellen, wodurch es zu einer reduzierten Chemotaxis kam und somit zu weniger Lymphozyten, Monozyten, CD4+NK+. Somit ist die Immunantwort somit unter anderem von der Art und Menge der gebildeten Eicosanoide abhängig. Da in der Studie kein Interleukin- und Chemokinspiegel gemessen wurde, kann kein genauer Zusammenhang daraus geschlossen werden, ob eventuell doch eine verminderte Konzentration der Interleukine und Chemokine dafür verantwortlich war. Aber da die COX-2 Expression vermindert war, liegt es nahe. Es gibt darauf zwar Hinweise in der Meta-Analyse, dass durch Gabe von Omega-3-FS die Interleukin-Produktion sank, jedoch konnte dies in dieser Arbeit nicht festgestellt

werden. Hierzu müssten weitere Studien durchgeführt werden, die die Konzentrationen der Interleukine und Chemokine miteinbeziehen, sowie die der Lipoxigenase.

Die Studie von C. Dawczynski, et al., 2011 zeigte keinen Bezug zu den Symptomen, die sich verbesserten. Es wurde generell nur auf einen Nutzen hingewiesen, der sich durch die Gabe von Fischöl-Präparaten ergab. Der DAS-28-Index ist eine zusammengesetzte Größe aus unterschiedlichen Variablen (Radboud University Nijmegen Medical Centre, Department of Rheumatology, 2013). Somit können keine einzelnen Variablen zugeordnet werden, die sich verbessert haben. Wird der VAS alleine betrachtet, zeigte sich eine Verbesserung der Schmerzintensivität, die auch bei einigen Studien in der Meta-Analyse zu verzeichnen war. Hier kann auch davon ausgegangen werden dass durch die Veränderung der AA:Omega-3-Fs Verhältnisses in den Zellen weniger Eicosanoide gebildet wurden die den Schmerz verstärken. Sehr verwunderlich in der Studie war, dass sich in der Olivenölgruppe eine leichte Verbesserung des DAS-28-Index zeigte. Olivenöl ist reich an Ölsäure (ca.70%), hat aber dafür relativ viele sekundären Pflanzeninhaltsstoffe. (Krist, S., 2013, S.537-549) Somit könnten sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe von Nutzen sein. Hierzu müssten weitere Untersuchungen unternommen werden, um die Wirkung der einzelnen Inhaltsstoffe zu sichern. Auch zeigte sich durch die Gabe von GLA ein klinischer Nutzen, der durch die Bildung der Prostagladine Serie 1 zu erklären ist. Dieser positive Nutzen zeigte sich auch in anderen Studien, in denen GLA in Form von schwarzem Johannisbeeren-Kernöl und Borretschöl verabreicht wurde. (Macfarlane, G. J., 2011, S.1679-1680)

Generell kann gesagt werden, dass durch die kleinen Teilnehmerzahlen an allen Studien die Aussagekraft der Ergebnisse sinkt, wodurch die Ergebnisse nicht auf mehr RA-Patienten übertragen werden können.

9. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ätiologie als auch die Pathogenese der RA ist noch nicht eindeutig geklärt. Beim Entzündungsgeschehen der RA ist eine vermehrte Bildung von proinflammatorischen Eicosanoiden aus der Arachidonsäure zu verzeichnen. Die Wirkung der gebildeten Eicosanoide aus der Arachidonsäure auf den akuten Entzündungsprozess im Gelenk beruht vor allem darauf, dass PGE₂ zur lokalen Vasodilation und zur Ödembildung führt, den Schmerz indirekt verstärkt und die Fieberreaktion indiziert, die infolge der Entzündung auftritt. Weiter wirkt das LTB₄, das hauptsächlich von Immunzellen gebildet wird chemotaktisch auf andere Immunzellen, die durch die Vasodilation besser zum Entzündungsherd kommen, wodurch der Entzündungsprozess vorangetrieben wird. Daneben wirkt vor allem Prostacyclin verstärkt auf Schmerzrezeptoren. Die Wirkung der Omega-FS beruht darauf, dass diese die Arachidonsäure aus der Zellmembran verdrängen, wodurch es zur kompetitiven Hemmung kommt und die PGE₂ sowie LTB₄ Produktion verringert wird und dafür anti-inflammatorische Eicosanoide gebildet werden. Die Untersuchungsergebnisse aus den klinischen Studien zeigen, dass eine fettmodifizierte Ernährung im Bezug auf die Schmerzen und klinischen Symptome, sowie die Chemotaxis von Immunzellen ein Vorteil sein kann, dies korreliert auch mit der Meta-Analyse von Calder. Weiter kann die Umwandlung zu den pflanzlichen Omega-3-FS einen zusätzlichen Beitrag

leisten. Hierfür sollte auf pflanzliche Öle zurückgegriffen werden, die reich an α -Linolensäure sind. Aber da das Ausmaß der Umwandlung im menschlichen Organismus begrenzt ist und von vielen Faktoren abhängig ist, kann nicht die gleiche Wirkung wie bei den Fischölen erzielt werden. Auch scheint die in der Literatur angegebene Umwandlungsrate von 10-15% als zu hoch angegeben zu sein, dies wird durch das Ergebnis in der Übersichtsarbeit von Brenna. J. T untermauert. Da die Umwandlungsrate von vielen Faktoren abhängt, sind diese Angaben mit Einschränkungen zu betrachten. Die Untersuchungen von Brenna. J. T zeigen, dass vermutlich eine Kombination von tierischen und pflanzlichen Omega-3-FS am effektivsten ist, um die Konzentrationen von Omega-3-FS im Organismus anzuheben. Als ein weiterer Nutzen der Omega-3-Fs zeigte sich, dass Probanden ihre tägliche Dosis an Medikamenten senken können, dies war auch in der Meta-Analyse von Calder zu erkennen. Auch konnte in der Studie von Dawczynski. C et al., 2009 gezeigt werden, dass eine Supplementation mit Omega-3-Fs die Blutfettwerte verbessert, die Hydroxypyridinium-Crosslinks-Ausscheidung verringert und den diastolischen Blutdruck senkt.

Ein möglicher Einfluss der Ernährung auf das Krankheitsgeschehen bleibt weiterhin diskutabel. Die in dieser Arbeit betrachteten Studien, insbesondere Dawczynski. C, et al., 2011 konnten zeigen, dass eine Supplementierung mit vorgefertigten Omega-3-Fettsäuren einen positiven Effekt auf die Krankheitsaktivität und Schmerzen haben kann.

10. Literaturverzeichnis

- Adam, O. (2001). Ernährung und Diät, in: Zeidler. H, Zacher. J, Hiepe.F (Hrsg.) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie: Innere Medizin, Orthopädie, Immunologie, Heidelberg/Berlin: Springer Verlag, S. 421-432
- Adam, O., Schnurr, C. (2008). Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. In: Ernährungsumschau, Nr. 55, S.734-740
- Adam, O., Fasse, S., Ditrich, O. (2009): Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen, in: Zeitschrift für Rheumatologie, 68. Jg., Nr. 7, S. 549-559
- Adam, O. (2010). Prophylaxe und Therapie mit Fischölfettsäuren, in: Stange. R, Leitzmann. C, (Hrsh.) Ernährung Und Fasten Als Therapie, Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, S. 85-103
- Belz, G. G., Link, R. (2008) Die Komponenten der menschlichen Ernährung, in: Belz. G. G, Lebe länger und gesünder, Berlin/Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 27-48
- Bernhard, J. Villiger, P.M. (2001) Rheumatoide Arthritis: Pathogenese und Phatologie, in: Schweizerisches Medizin-Forum, Nr. 8, S.179-183
- Bitsch, I., Bitsch, R. (2010) Ernährungswissenschaften, in: Frede, W. Handbuch für Lebensmittelchemiker, Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, S. 1108-1111
- Brannwarth, H., Kremer, B. P., Schulz, A., (2011) Basiswissen Physik, Chemie und Biochemie. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag
- Brenna, T. J., Salmen, N., Sinclair. J. A., Cunnane. C. S.(2009). α -Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans, in: Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, Nr.80 S.85–91
- Burdge, C. G., Calder C. P.,(2005).Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults, in: Nutrition Devolepment Conversion, 45.Jg., Nr. 5, S. 581-597
- Calder, P. C. (2006). n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory, diseases, in : American Society for Nutrition. 83. Jg., Nr. 6, S.1505-1519
- Cromme, C., Rap, T., Bertrand, J. (2010) Die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis und der Osteoarthrose, in; Orthopädie & Rheuma Nr. 11 S.41-44
- Dähler, F., Saner, H., (2007), Die Rolle des Rapsöls in der gesunden Ernährung. SchweizerZeitschrift für Ernährungsmedizin 2007; Nr. 4, S. 36-41

Dawczynski, C., Hackermeier, U., Viehweger, M., Stange, R., Springer, R., Jahreis, G. (2011). Incorporation of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis - a randomized controlled human intervention trial. in: Lipids in health and disease, 10. Jg., Nr. 130

Dawczynski, C., Schubert, R., Hein, G., Müller, A., Eidner, T., Vogelsang, H., Basu, S., Jahreis, G. (2009) Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. in: British Journal of Nutrition, 101. Jg., Nr. 10, S.1512-1526

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin. Evidenzklassen. <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images> Stand: 14.04.2013

Freissmuth, M., Offermanns, S., Böhm. (2012): Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Heidelberg. Springer Verlag, S. 140-144

Galarraga, B., Ho, M., Youssef, H. M., Hill, A., McMahon, H., Hall, C., Ogston, S., Nuki, G., Belch, J. J. F. (2008) Cod liver oil (n-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis Rheumatology. 47. Jg., Nr. 5, S.665–669

Habermehl, G., Hammann, E. P., Krebs, H. C., Ternes, W., (2008) Naturstoffchemie. Berlin/Heidelberg; Springer-Verlag

Hänsel, R., (1999) Lipide, in: Hänsel, R, Sticher, O, Steinegger, Pharmakognosie-Phytopharmazie Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, S. 209-299

Haller, D, Rimbach, G, Grune, T, (2013) Biofunktionalität der Lebensmittelinhaltsstoffe. Berlin/Heidelberg: Springer- Verlag

Heinzel, S. (2010). Wechselspiel von Immunreaktion und Entzündung. Pharmazeutische Zeitung Online. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=36152>. Stand: 01.04.2013

Singer, P, Wirth, M. (2003) Omega-3-Fettsäuren marinen und pflanzlichen Ursprungs: Versuch einer Bilanz Ernährungs-Umschau 50. Jg., Nr. 8 S. 296-306

Krist, S. (2013), Lexikon der pflanzlichen Fette und Öle. Wien: Springer-Verlag

Leitzmann, C., Müller, C., Michel, P., Brehme, U., Tiebel, T., Hahn, A., Laube, H., (2009). Ernährung und Fasten als Therapie. Stuttgart: Hippokrates Verlag

Langenegger, T. (2013) Klinische Beschreibung der RA. Schweizerische Polyarthritiker-Vereinigung. http://www.arthritis.ch/rheumatoide_arthritis/krankheitsbild. Stand: 09.04.2013

Macfarlane, G. J., El-Metwally, A., De Silva, V., Ernst, V., Dowds, L. G., Moots, R. J. (2011) Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review in: Oxford Journals Rheumatology, 50. Jg., Nr.9, S 1672-1683

Radbound University Nijmegen Medical Centre Department of Rheumatology. DAS28.
Radbound University Nijmegen Medical Centre Department of Rheumatology
<http://www.4s-dawn.com/DAS28/> Stand: 15.052013

Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R. (2012). Biochemie. Stuttgart: Thieme Verlag

Reuss-Borst, M., (1997) Selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer, in: Internist, 38. Jg., Nr. 3, S.266-271

Rink, L., Kruse, A., Haase, H., (2012) Immunologie für Einsteiger. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, Seite 180

Saller, R., Römer-Lüthi, C., Müller, M., Brignoli, R., Noll, G., Meier, R., (2006) Docosahexaensäure (DHA) und langkettige Omega-3-Fettsäuren: Klinische Bedeutung bei entzündlichen und anderen Erkrankungen, in: Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin, 18. Jg., Nr.6, S. 321-327.

Steinwachs, M.R. (2010). Erkrankungen des Skelettsystems: Rheumatoide Arthritis und Arthrose, in: Biesalski, K. H, Bischoff, S. C, Puschstein, C. Ernährungsmedizin, Stuttgart Thieme-Verlag, S. 747-759

Stummvoll, G., Nöbauer-Huhmann, I. M., (2009). Rheumatoide Arthritis, in: Wiener klinische Wochenschrift, Nr. 3 S.135-147

Zink, A., Minden, K., List, M. S. (2010) Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung.

http://www.gbebund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=12929 Stand: 03.05.2013

Eidesstattliche Erklärung

„Ich versichere, dass ich diese vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel selbstständig benutzt habe.“

Hamburg, den.....

Unterschrift

Abstract

Rheumatoid Arthritis is one of the most common of the rheumatic diseases. It is accompanied by inflammations, swellings and pain in the joints, which are maintained by a network of leukotrienes, chemokines and eicosanoids. In RA, an increased formation of leukotrienes B₄ and prostaglandins H₂ is observed, which are formed from arachidonic acid via the eicosanoid metabolism. A meta-analysis of studies on human subjects showed a positive benefit of omega-3 fatty acids regarding the clinical symptoms and the daily dose of medication. Further studies showed that the clinical situation has improved, which led to a reduction of the daily non-steroidal Antirheumatikadosis. The influencing is via the arachidonic acid, omega-3 fatty acid ratio in the cells. Omega-3 fatty acids are found especially in fish. The human organism can also produce omega-3 fatty acids from α -linolenic acid, but the conversion is limited. Thus, omega-3 fatty acids of animal origins are more effective with the storage within the cells.