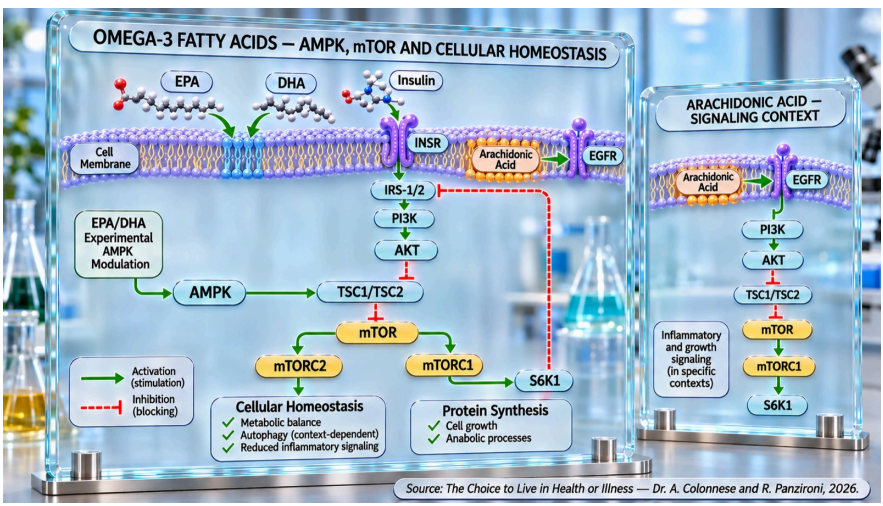


**Die Wahl zu leben – in Gesundheit oder Krankheit**
*Von der glykämischen Variabilität zur Insulinresistenz*
*Der Teufelskreis der modernen degenerativen Erkrankungen*
Dott. Armando Colonnese | Roberto Panzironi
LIFE Science Hub s.r.l. · ISBN 979-12-82692-06-9
DOI https://doi.org/10.68559/lsh.libro.27.de

# Kapitel 27 – Omega-3




> *Hören Sie sich das Kapitel mit der Stimme des Autors an und treten Sie in den Dialog mit dem KI-Agenten*

## 27.1 – Ihre Eigenschaften

Omega-3-Fettsäuren gehören zur Familie der essenziellen mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Dabei handelt es sich um Nährstoffe, die der menschliche Körper nicht selbst herstellen kann und die daher über die Nahrung aufgenommen werden müssen. Unter ihnen sind Eicosapentaensäure (EPA) und Do-

cosahexaensäure (DHA) die biologisch aktivsten und am besten untersuchten Formen. Obwohl Omega-3-Fettsäuren viele Jahre lang fast ausschließlich mit der Herz-Kreislauf-Gesundheit in Verbindung gebracht wurden, hat die moderne Forschung diese Sichtweise zunehmend erweitert. Sie zeigt, dass diese Lipide an der Regulierung von Entzündungen, der Immunfunktion, der neuronalen Funktion, dem Energiestoffwechsel und sogar an Prozessen beteiligt sind, die mit dem Altern und dem Fortschreiten zahlreicher chronischer Erkrankungen zusammenhängen. Heute werden Omega-3-Fettsäuren als echte biologische Regulatoren betrachtet, die das Verhalten von Zellen durch Mechanismen beeinflussen können, die weit über ihre bloße strukturelle Rolle in Zellmembranen hinausgehen.

Um die Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren zu verstehen, ist es hilfreich, sich die Zellmembran wie eine von Mauern umgebene Stadt vorzustellen. Diese Mauern sind keine passive Barriere, sondern ein dynamisches System, das den Ein- und Ausgang von Signalen, Nährstoffen und Informationen kontinuierlich reguliert. EPA und DHA werden in die Zellmembranen eingebaut, wodurch deren Fluidität, Funktionalität und Fähigkeit, auf Umweltreize zu reagieren, verändert werden. Diese Eigenschaft ermöglicht es Omega-3-Fettsäuren, zahlreiche biologische Prozesse zu beeinflussen, einschließlich der Produktion von Molekülen, die an der Entzündungsreaktion beteiligt sind **(Lakshimi und Kavitha, 2023)**[1].

Einer der relevantesten Aspekte, die aus der Literatur hervorgegangen sind, betrifft das Verhältnis zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren. Beide Fettsäurefamilien sind für die Gesundheit unerlässlich, müssen jedoch in einem angemessenen Gleichgewicht vorhanden sein. Im Laufe der menschlichen Evolution lag das Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 wahrscheinlich nahe bei 1:1. Mit dem Aufkommen der modernen Ernährung, die durch einen hohen Verbrauch an raffinierten Pflanzenölen und einen geringeren Fischkonsum gekennzeichnet ist, hat sich dieses Gleichgewicht zunehmend verschoben und erreicht in vielen westlichen Bevölkerungsgruppen Werte von über 15:1 oder sogar 20:1. Dieses Ungleichgewicht begünstigt die Produktion pro-inflammatorischer Lipidmediatoren und trägt zur Entwicklung eines chronischen Entzündungszustands niedrigen Grades bei – ein Zustand, der heute als einer der Hauptfaktoren für moderne chronische Krankheiten angesehen wird **(Poggioli et al., 2023)[2]; (Lakshimi und Kavitha, 2023)[1]**.

Aus physiologischer Sicht wirken EPA und DHA als natürliche Antagonisten zahlreicher Entzündungsmechanismen. Wenn eine Zelle Stress oder Schäden ausgesetzt ist, werden aus den Membranen Fettsäuren freigesetzt, die anschließend in Signalmoleküle umgewandelt werden. Überwiegen die Omega-6-Fettsäuren, neigt die Reaktion dazu, stärker entzündlich zu sein; stehen hingegen ausreichende Mengen an Omega-3-Fettsäuren zur Verfügung, werden spezialisierte Mediatoren produziert, die das Abklingen der Entzündung fördern. Dies

bedeutet nicht, das Immunsystem zu unterdrücken, sondern es zu einem geordneten und effizienten Abschluss der Entzündungsreaktion zu führen **(Poggioli et al., 2023)[2]; (Lakshimi und Kavitha, 2023)[1]**.

Die immunmodulierende Wirkung von Omega-3-Fettsäuren stellt eines der vielversprechendsten Forschungsgebiete dar. EPA und DHA sind in der Lage, die Aktivierung von Immunzellen zu reduzieren und die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen zu begrenzen – Moleküle, die bei übermäßiger Produktion zu Gewebeschäden beitragen können. Dieser Effekt hat zahlreiche Forscher dazu veranlasst, ihre mögliche Rolle bei Autoimmunerkrankungen zu untersuchen, also Zuständen, bei denen das Immunsystem die Fähigkeit verliert, korrekt zwischen körpereigenem und körperfremdem Gewebe zu unterscheiden. Verschiedene Studien haben bei Personen, die ausreichende Mengen an Omega-3-Fettsäuren zu sich nahmen, eine Verringerung der Krankheitsaktivität bei Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Multipler Sklerose und Typ-1-Diabetes beobachtet **(Poggioli et al., 2023)[2]**.

Die Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren beschränken sich jedoch nicht auf das periphere Immunsystem. Eine besonders hohe Menge an DHA ist im Gehirn vorhanden, wo sie zur Struktur der neuronalen Membranen und zur Übertragung von Nervensignalen beiträgt. In den letzten Jahren hat sich die Hypothese erhärtet, dass viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen einen gemeinsamen Nenner haben: die

chronische Neuroinflammation. Bei diesem Zustand bleiben Zellen, die normalerweise für den Schutz des Nervensystems zuständig sind, wie Mikroglia und Astrozyten, dauerhaft aktiviert und produzieren Entzündungsstoffe, die die neuronale Funktion beeinträchtigen. Bei einer schweren depressiven Störung wurden beispielsweise erhöhte Biomarker beobachtet, die mit neuronalen Schäden und einer immunologischen Aktivierung im Gehirn assoziiert sind. Omega-3-Fettsäuren scheinen diesen Prozessen entgegenzuwirken, indem sie die mikrogliale Aktivierung (die Reaktion der Abwehrzellen des Gehirns, der sogenannten Mikroglia, auf Infektionen, Schäden oder andere Bedrohungen) reduzieren, die Produktion entzündlicher Zytokine verringern und spezifische Biomarker für neuronale Schäden modulieren **(Malau et al., 2024)**[3].

Diese Beobachtungen helfen zu verstehen, warum zahlreiche Studien ausreichende Omega-3-Spiegel mit einer besseren psychischen und kognitiven Gesundheit in Verbindung gebracht haben. Das Gehirn kann mit einem extrem komplexen Stromnetz verglichen werden: Damit die Kommunikation zwischen den Nervenzellen korrekt abläuft, müssen die neuronalen Membranen eine flexible und funktionelle Struktur beibehalten. EPA und DHA tragen dazu bei, diese Eigenschaft zu bewahren, indem sie die synaptische Plastizität und die neuronale Widerstandsfähigkeit gegenüber schädlichen Reizen fördern **(Malau et al., 2024)**[3].

Die Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren zeigt sich besonders deutlich während des Alterns. Mit zunehmendem Alter

steigt das Risiko für kognitiven Verfall, eingeschränkte Mobilität und den Verlust der Selbstständigkeit. Bei einer Gruppe älterer Menschen mit subjektiven Gedächtnisstörungen war ein höherer Verzehr von EPA und DHA mit besseren globalen kognitiven Leistungen, höherer Aufmerksamkeit, besserer psychomotorischer Geschwindigkeit und besseren Parametern der körperlichen Mobilität verbunden. Insbesondere EPA zeigte günstige Zusammenhänge mit der Gehgeschwindigkeit und anderen Maßen der motorischen Funktionalität, was darauf hindeutet, dass die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Omega-3-Zufuhr dazu beitragen kann, nicht nur die geistigen, sondern auch die körperlichen Fähigkeiten im Alter zu bewahren **(Erhardt et al., 2021)**[4].

Auch der Stoffwechsel wird stark durch die Verfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren beeinflusst. Wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass diese Fettsäuren die Insulinsensitivität verbessern, systemische Entzündungen reduzieren und die Endothelfunktion bewahren können. Darüber hinaus legen verschiedene Studien eine potenzielle Rolle bei der Verlangsamung des Fortschreitens diabetischer Komplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und Proteinurie nahe, Zustände, die eng mit den durch Hyperglykämie verursachten chronischen Gefäßschäden verbunden sind **(Lakshimi und Kavitha, 2023)**[1].

Das Herz-Kreislauf-System stellt wahrscheinlich eines der am besten untersuchten Gebiete dar. Omega-3-Fettsäuren tragen zur Senkung der Plasmatriglyzeride bei, verbessern die

Endothelfunktion und modulieren günstig die an der Atherosklerose beteiligten Entzündungsprozesse. Mit anderen Worten: Sie scheinen sowohl auf die Qualität des Blutes, das durch die Gefäße fließt, als auch auf die Gesundheit der Gefäßwände selbst einzuwirken. Dieser doppelte Effekt trägt dazu bei, ihre etablierte Rolle in der Herz-Kreislauf-Prävention zu erklären **(Lakshimi und Kavitha, 2023)[1]; (Poggioli et al., 2023)[2]**.

Das Interesse an Omega-3-Fettsäuren hat sich auch auf den onkologischen Bereich ausgeweitet. Eine Meta-Analyse, die einundzwanzig Kohortenstudien umfasste, beobachtete, dass ein hoher Verzehr von Fisch und marinen Omega-3-Fettsäuren mit einem besseren Überleben bei Krebspatienten assoziiert war. Die Vorteile zeigten sich besonders deutlich bei einigen Neoplasien, darunter Prostatakrebs und Eierstockkrebs. Obwohl die Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, vermuten die Autoren, dass die Reduzierung systemischer Entzündungen, die Modulation der Immunantwort und die Hemmung von Prozessen, die am Tumorwachstum beteiligt sind, zu diesen Effekten beitragen könnten **(Wang et al., 2023)[5]**.

Die immunmodulierenden Eigenschaften von Omega-3-Fettsäuren haben auch im Kontext von Virusinfektionen Aufmerksamkeit erregt. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass EPA und DHA dazu beitragen können, die systemische Entzündungsreaktion während Infektionen zu modulieren und das Risiko zu verringern, dass die Immunantwort selbst übermäßig aggressiv wird. Im Fall von COVID-19 berichteten einige Arbeiten über Verbesserungen der respiratorischen Parameter

und der klinischen Ergebnisse bei Personen, die Omega-3-Fettsäuren einnahmen, obwohl weitere Studien erforderlich sind, um diese Ergebnisse endgültig zu bestätigen **(Poggioli et al., 2023)**[2]; **(Lakshimi und Kavitha, 2023)**[1].

Zusammengenommen zeichnen die verfügbaren Erkenntnisse ein kohärentes Bild. Omega-3-Fettsäuren sind nicht einfach nur Energielieferanten oder strukturelle Bestandteile von Zellmembranen, sondern echte Regulatoren der biologischen Kommunikation. Durch die Modulation von Entzündungsprozessen, der Immunfunktion, der neuronalen Aktivität und des Stoffwechsels sind EPA und DHA an grundlegenden Prozessen zur Aufrechterhaltung der Homöostase beteiligt. Darüber hinaus macht die zunehmende Verbreitung chronischer, mit Entzündungen assoziierter Erkrankungen die Wiederherstellung eines angemessenen Gleichgewichts zwischen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren besonders relevant – ein Ziel, das heute nicht nur ernährungsphysiologisch, sondern auch zutiefst physiologisch von Bedeutung ist. Aktuelle Forschungsergebnisse legen nahe, dass die Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichts eines der wirksamsten Instrumente zur Förderung der Gesundheit über die gesamte Lebensspanne hinweg darstellen könnte, von der Gehirnfunktion über die kardiovaskuläre Gesundheit und die Immunregulation bis hin zum gesunden Altern.

## 27.2 – Die Nahrungsergänzung

Wenn der erste Schritt zum Verständnis von Omega-3-Fettsäuren darin besteht, ihre Physiologie zu kennen, so besteht der nächste Schritt darin zu verstehen, was passiert, wenn diese Nährstoffe in Mengen zugeführt werden, die über die üblicherweise in der Ernährung vorhandenen Mengen hinausgehen. Die Nahrungsergänzung stellt ein besonders interessantes Instrument dar, da sie es ermöglicht, in relativ kurzer Zeit zu beobachten, wie EPA und DHA in das Gewebe eingebaut werden und wie sich dieser Einbau in messbaren biologischen Veränderungen niederschlagen kann.

Viele Jahre lang wurde angenommen, dass die Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren das Ergebnis indirekter und langsamer Mechanismen seien. Neuere Forschungen haben jedoch gezeigt, dass EPA und DHA mit überraschender Schnelligkeit in menschliches Gewebe eingebaut werden können. Eine Studie an Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, zeigte, dass die Supplementierung mit Fischöl zu einer fortschreitenden Anreicherung von EPA und DHA in den Phospholipiden des Herzmuskelgewebes führt, wobei bereits nach etwa dreißig Tagen Behandlung Werte nahe dem Maximum erreicht wurden **(Metcalf et al., 2007)**[6]. Diese Erkenntnis ist besonders wichtig, da sie zeigt, dass das Herz nicht einfach nur den im Blut zirkulierenden Omega-3-Fettsäuren ausgesetzt ist, sondern diese direkt in seine eigene Zellstruktur integriert.

Der vielleicht interessanteste Aspekt, der sich aus dieser Forschung ergab, betrifft das Phänomen der Lipidsubstitution. Der Anstieg von EPA und DHA in den Herzmembranen erfolgt nämlich auf Kosten der Arachidonsäure, einer der Omega-6-Fettsäuren, die am stärksten an der Synthese von entzündungsfördernden und arrhythmogenen Mediatoren beteiligt ist. Es ist, als würden innerhalb der Zellmembran neue Akteure nach und nach die Stelle der vorherigen einnehmen und so die Art der Botschaften verändern, die die Zelle als Reaktion auf Umweltreize produzieren kann **(Metcalf et al., 2007)**[6].

Diese Dynamik betrifft nicht nur das Herz. Langzeitstudien zur Supplementierung haben gezeigt, dass EPA und DHA schrittweise in die wichtigsten Lipidkompartimente des Körpers eingebaut werden, einschließlich Plasma, rote Blutkörperchen, Blutplättchen und Immunzellen. Nach zwölf Monaten der Supplementierung war der Anstieg der Omega-3-Fettsäuren von einer dosisabhängigen Verringerung des Omega-6/Omega-3-Verhältnisses in allen untersuchten Kompartimenten begleitet, wobei die Reduktionen in den Gruppen mit der höchsten Aufnahme etwa 50 % erreichten **(Walker et al., 2015)**[7].

Auch in diesem Fall beschränkt sich die Veränderung nicht auf eine einfache quantitative Ergänzung neuer Fettsäuren. Die Zunahme von EPA und DHA führt zu einer regelrechten Reorganisation der Zellmembranen. In den roten Blutkörperchen und Blutplättchen beobachtet man eine Substitution verschiedener Omega-6-PUFAs, einschließlich Arachidonsäure,

Adrensäure und Dihomogammalinolensäure, während die Veränderungen in den Immunzellen sogar gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren betreffen **(Walker et al., 2015)**[7]. Diese Anpassungen scheinen darauf abzuzielen, die Fluidität und Funktionalität der Zellmembranen zu bewahren, was Prozesse wie die intrazelluläre Kommunikation, die Immunantwort und die Entzündungsregulation beeinflusst.

Die klinische Relevanz dieser Veränderungen wird deutlich, wenn man die Auswirkungen der Supplementierung bei Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko betrachtet. In einer randomisierten Studie an indo-asiatischen Personen, die im Vereinigten Königreich leben – einer Bevölkerungsgruppe mit einem besonders hohen Risiko für koronare Herzkrankheiten –, führten zwölf Wochen der Supplementierung mit Fischöl zu einer signifikanten Senkung der Plasmatriglyzeride, einer Verringerung des Apolipoproteins B-48 (ein im Darm produziertes Protein, das für die Bildung von Chylomikronen unerlässlich ist), einem Anstieg des HDL-Cholesterins und einem deutlichen Anstieg der EPA- und DHA-Spiegel in den Blutplättchen. Parallel dazu wurde eine Verringerung der Arachidonsäure in den Plättchenphospholipiden beobachtet, was erneut darauf hindeutet, dass die Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren eng mit ihrer Fähigkeit verbunden sind, die Lipidzusammensetzung der Membranen zu verändern **(Lovegrove et al., 2004)**[8].

Diese Ergebnisse helfen, ein grundlegendes Konzept zu verstehen: Die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren wirkt

nicht wie ein Medikament, das einen einzelnen Rezeptor oder einen spezifischen Stoffwechselweg aktiviert. Vielmehr verändert sie schrittweise das biologische Umfeld, in dem die Zellen arbeiten. Es ist ein Prozess, den man mit dem allmählichen Austausch der Baumaterialien eines Hauses vergleichen könnte. Die äußere Struktur mag identisch erscheinen, aber ihre funktionalen Eigenschaften ändern sich grundlegend.

Die Auswirkungen dieser Lipidreorganisation sind besonders deutlich bei Erkrankungen, die durch eine starke Entzündungs- und Immunkomponente gekennzeichnet sind. Die Multiple Sklerose ist ein emblematisches Beispiel. Diese Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems ist durch chronische Entzündungen, Demyelinisierung und fortschreitende neuronale Schäden gekennzeichnet. Eine systematische Übersichtsarbeit der verfügbaren klinischen Studien hat gezeigt, dass die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren und Fischöl mit einer signifikanten Verringerung von Entzündungsmarkern, einer verbesserten Aktivität der Glutathionreduktase (ein Enzym, das hilft, Zellen vor oxidativen Schäden zu schützen), einer Verringerung der klinischen Rückfallrate und einer verbesserten Lebensqualität der Patienten assoziiert ist **(Al-Ammar et al., 2021)**[9].

Obwohl die Ergebnisse der Studien nicht völlig einheitlich sind, legt das Gesamtbild nahe, dass EPA und DHA dazu beitragen können, die für die Krankheit charakteristische Immunantwort wieder ins Gleichgewicht zu bringen, indem sie die Produktion von Entzündungsmediatoren reduzieren und ein

biologisches Umfeld fördern, das weniger aggressiv gegenüber dem Nervengewebe ist.

Auch im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen ist das Interesse an der Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren stark gewachsen. Die Alzheimer-Krankheit stellt eine der größten gesundheitlichen Herausforderungen unserer Zeit dar, und zahlreiche Studien haben versucht zu bewerten, ob EPA und DHA das Fortschreiten des kognitiven Verfalls verlangsamen können. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse, die fast dreitausend Teilnehmer umfasste, stellte fest, dass mehr als die Hälfte der einbezogenen Studien eine Verbesserung oder Stabilisierung der kognitiven Funktionen bei den mit Omega-3-Fettsäuren, DHA, EPA oder angereicherten Ernährungsprodukten wie Souvenaid® (ein Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, das zur Unterstützung des Gedächtnisses bei Menschen mit Alzheimer im Frühstadium formuliert wurde) behandelten Personen berichtete.

Die Analyse zeigte eine signifikante Verringerung des Fortschreitens des kognitiven Verfalls, bewertet anhand der Clinical Dementia Rating-Skala, was darauf hindeutet, dass Omega-3-Fettsäuren dazu beitragen können, einige kognitive Funktionen bei Alzheimer-Patienten länger zu erhalten. Obwohl nicht alle kognitiven Skalen statistisch signifikante Unterschiede zeigten, ist das Ergebnis besonders relevant, wenn man bedenkt, dass die Krankheit durch einen fortschreitenden neuronalen Verfall gekennzeichnet ist und die verfügbaren thera-

peutischen Optionen bis heute begrenzt bleiben **(Calderon Martinez et al., 2024)**[10].

Zusammengenommen ermöglichen diese Studien zu verstehen, dass die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren nicht einfach nur eine erhöhte Aufnahme eines Nährstoffs darstellt. EPA und DHA werden in das Gewebe eingebaut, verändern die Zusammensetzung der Zellmembranen, reduzieren schrittweise das Vorhandensein von entzündungsfördernden Fettsäuren und beeinflussen zahlreiche biologische Prozesse, die von der Herz-Kreislauf-Funktion über die Immunregulation bis hin zur neurologischen Gesundheit reichen. Die verfügbaren Belege deuten darauf hin, dass ein Großteil der bei verschiedenen Krankheiten beobachteten Vorteile genau aus dieser Fähigkeit resultieren könnte, die Lipidarchitektur des Organismus langsam umzugestalten und so ein biologisches Umfeld zu schaffen, das die Zellresilienz und die Aufrechterhaltung der Homöostase begünstigt.

## 27.3 – Die behandelten Krankheitsbilder

Nachdem wir verstanden haben, wie Omega-3-Fettsäuren in das Gewebe eingebaut werden und wie eine Supplementierung die Zusammensetzung der Zellmembranen grundlegend verändern kann, stellt sich die Frage, bei welchen Hauptkrankheiten diese biologischen Veränderungen zu konkreten klinischen Vorteilen führen können. Die Antwort ist überraschend umfassend. In den letzten Jahrzehnten wurden EPA und DHA in zahlreichen, oft sehr unterschiedlichen Krank-

heitskontexten untersucht, die jedoch durch einige grundlegende Mechanismen vereint sind: chronische Entzündungen, oxidativer Stress, Veränderungen der Zellmembranen und Funktionsstörungen der intrazellulären Signalwege.

Einer der Bereiche, der auf das größte Interesse gestoßen ist, sind neurodegenerative Erkrankungen. Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson teilen zahlreiche pathologische Prozesse, darunter anhaltende Neuroinflammation, die Ansammlung abnormaler Proteine, mitochondriale Dysfunktion, oxidative Schäden und ein fortschreitender Verlust von Neuronen. In diesem Szenario haben Omega-3-Fettsäuren besondere Aufmerksamkeit erregt, da sie eine seltene Eigenschaft besitzen: die Fähigkeit, gleichzeitig auf mehrere an der Krankheit beteiligte Mechanismen einzuwirken **(Chitre et al., 2019)**[11].

Viele Jahre lang nahm man an, dass die neurologischen Vorteile von Omega-3-Fettsäuren ausschließlich auf ihre Integration in die neuronalen Membranen zurückzuführen seien. Neuere Forschungen haben jedoch ein weitaus komplexeres Bild aufgezeigt. EPA und DHA scheinen sich tatsächlich wie echte biologische Liganden zu verhalten, die in der Lage sind, spezifische Zellrezeptoren, sogenannte FFAR (Free Fatty Acid Receptors), zu aktivieren, die an der Regulierung von Entzündungen, dem Lipidstoffwechsel und der neuronalen Signalübertragung beteiligt sind **(Chitre et al., 2019)**[11]. Diese Entdeckung hat die Möglichkeit eröffnet, Omega-3-Fettsäuren nicht nur als Nährstoffe, sondern als Moleküle mit direktem pharmakologischem Potenzial zu betrachten.

Bei der Alzheimer-Krankheit, der häufigsten Ursache für Demenz in der westlichen Welt, beruht das Interesse an EPA und DHA auf ihrer Fähigkeit, die neuronale Funktionalität zu erhalten und der Neuroinflammation entgegenzuwirken. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erörtert, haben zahlreiche Studien eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus bei Patienten beobachtet, die mit Omega-3-Fettsäuren behandelt wurden **(Calderon Martinez et al., 2024)**[10]. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass diese Effekte das Ergebnis einer Kombination aus entzündungshemmenden, antioxidativen und neuroprotektiven Wirkungen sein könnten, die gleichzeitig auf die Hauptmechanismen der Neurodegeneration einwirken **(Chitre et al., 2019)**[11].

Auch die Parkinson-Krankheit stellt ein besonders vielversprechendes Feld dar. Diese Erkrankung ist durch den fortschreitenden Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra (einer Gehirnregion, die Dopamin produziert, einen für die Bewegungssteuerung essenziellen Stoff) und durch die Ansammlung von Proteinaggregaten gekennzeichnet, die hauptsächlich aus α-Synuclein bestehen (ein Protein, das vor allem in Neuronen vorkommt und dort zur Kommunikation zwischen Nervenzellen beiträgt). Obwohl aktuelle pharmakologische Therapien die Symptome vorübergehend lindern können, gelingt es ihnen nicht, den zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozess zu stoppen. Omega-3-Fettsäuren wurden gerade wegen ihrer Fähigkeit untersucht, in die Mechanismen

einzugreifen, die das Fortschreiten der Krankheit vorantreiben **(Li und Song, 2022)**[12].

Experimentelle Belege deuten darauf hin, dass EPA und DHA die Mikroglia-Aktivierung reduzieren, die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine verringern, die mitochondriale Funktion verbessern, die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies begrenzen und die Synthese neurotropher Faktoren fördern können, die für das Überleben der Neuronen unerlässlich sind. Darüber hinaus legen einige Studien nahe, dass Omega-3-Fettsäuren zur Aufrechterhaltung der Proteostase (dem Prozess, durch den Zellen die Funktionalität von Proteinen aufrechterhalten) von α-Synuclein beitragen können, einem der zentralen Prozesse in der Pathophysiologie von Parkinson **(Li und Song, 2022)**[12]. Obwohl weitere groß angelegte klinische Studien erforderlich sind, deuten die aktuellen Ergebnisse darauf hin, dass diese Nährstoffe eine wichtige Unterstützung bei zukünftigen Therapiestrategien darstellen könnten.

Ein zweites großes Kapitel betrifft Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In diesem Bereich stellen Omega-3-Fettsäuren wahrscheinlich eine der am besten untersuchten Nährstoffkategorien der Welt dar. Ihre Wirkung beschränkt sich nicht nur auf die Senkung der Plasmatriglyzeride, sondern betrifft zahlreiche Ebenen der kardiovaskulären Physiologie; aus metabolischer Sicht reduzieren EPA und DHA die Verfügbarkeit freier Fettsäuren für die Leber, begrenzen die Produktion atherogener Lipoproteine und schützen diese Partikel vor Oxidations-

prozessen. Auf vaskulärer Ebene verändern sie hingegen direkt die Zusammensetzung der Zellmembranen des Endothels, verbessern dessen Funktion und fördern eine bessere Regulierung des Gefäßtonus **(Drenjančević und Pitha, 2022)**[13].

Ein besonders interessanter Aspekt betrifft den Vergleich zwischen EPA und DHA. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass EPA aufgrund spezifischer molekularer Eigenschaften, die die oxidative Stabilität der Zellmembranen verbessern, eine überlegene Fähigkeit besitzen könnte, atherothrombotischen Prozessen entgegenzuwirken. Parallel dazu scheinen Omega-3-Fettsäuren antifibrotische und antiarrhythmische Wirkungen auszuüben und bei Herzinsuffizienz potenziell vorteilhaft zu sein, indem sie sowohl die Struktur als auch die Funktion des Myokards schützen **(Drenjančević und Pitha, 2022)**[13].

Die Onkologie ist ein weiterer Sektor, in dem die Rolle von Omega-3-Fettsäuren zunehmend an Bedeutung gewinnt. Der Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen und der Entstehung von Tumoren ist heute weithin anerkannt, und genau in diesem Kontext scheinen EPA und DHA einige ihrer interessantesten Wirkungen zu entfalten. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass eine höhere Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit einer geringeren Inzidenz verschiedener Krebsarten verbunden ist, darunter Brust-, Prostata- und Darmkrebs **(Akbar et al., 2024)**[14].

Die beobachteten Effekte scheinen von vielfältigen biologischen Mechanismen abzuhängen. Omega-3-Fettsäuren können

die Fluidität von Tumorzellmembranen verändern, die Apoptose neoplastischer Zellen fördern, die Zellproliferation begrenzen, die Produktion von Entzündungsmediatoren reduzieren, die Tumorangiogenese hemmen und die Expression von Genen modulieren, die an der Karzinogenese beteiligt sind **(Akbar et al., 2024)**[14]. Mit anderen Worten: Sie wirken nicht über ein einzelnes Zielmolekül, sondern greifen gleichzeitig in verschiedene Prozesse ein, die für das Wachstum und das Überleben des Tumors unerlässlich sind.

Auch die Dermatologie bietet interessante Beispiele für die klinische Anwendung von Omega-3-Fettsäuren. Akne vulgaris, die oft ausschließlich als ästhetisches Problem betrachtet wird, ist in Wirklichkeit eine komplexe chronisch-entzündliche Erkrankung, bei der die Aktivierung von Entzündungswegen eine zentrale Rolle spielt. Eine prospektive Studie an Akne-Patienten zeigte, dass fast alle Teilnehmer zu Beginn unzureichende EPA- und DHA-Spiegel aufwiesen **(Guertler et al., 2024)**[15].

Die Kombination aus mediterraner Ernährung und der Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren aus Algen führte zu einem progressiven Anstieg des Omega-3-Index in den Erythrozyten, begleitet von einer signifikanten Reduktion sowohl entzündlicher als auch nicht-entzündlicher Läsionen. Patienten, die optimale EPA- und DHA-Spiegel erreichten, zeigten im Allgemeinen die deutlichsten klinischen Verbesserungen, was auf einen engen Zusammenhang zwischen dem Omega-3-Er-

nährungsstatus und der Kontrolle von Hautentzündungen hindeutet **(Guertler et al., 2024)**[15].

Betrachtet man diese Krankheiten in ihrer Gesamtheit, so zeigt sich ein gemeinsames Element. Obwohl Alzheimer, Parkinson, Arteriosklerose, Krebs und Akne klinisch grundverschiedene Zustände sind, teilen sie eine Reihe grundlegender biologischer Mechanismen: anhaltende Entzündungen, oxidativen Stress, Veränderungen der Zellfunktion und den Verlust des homöostatischen Gleichgewichts. Omega-3-Fettsäuren scheinen ihre Wirkung genau auf diese grundlegenden Prozesse auszuüben und fungieren eher als Modulatoren des biologischen Milieus denn als bloße Korrektoren eines einzelnen Symptoms.

Diese Eigenschaft könnte erklären, warum EPA und DHA weiterhin Interesse in medizinischen Bereichen wecken, die auf den ersten Blick weit voneinander entfernt scheinen. Anstatt als spezifische Behandlung für eine einzelne Krankheit zu wirken, scheinen Omega-3-Fettsäuren jene grundlegenden Mechanismen zu beeinflussen, die vielen der wichtigsten chronischen Krankheiten der Moderne gemeinsam sind. Und wahrscheinlich ist es genau diese Fähigkeit, bereits vor dem Auftreten der pathologischen Prozesse einzugreifen, die diese Nährstoffe zu einem der faszinierendsten und vielversprechendsten Themen der zeitgenössischen biomedizinischen Forschung macht.

Können diese Eigenschaften jedoch auch die Reaktion des Körpers auf Insulin beeinflussen? Um dies zu beantworten,

müssen wir uns mit einem immer weiter verbreiteten metabolischen Zustand befassen, bei dem chronische Entzündungen, Fettansammlungen und Störungen der Insulinsignalisierung eng miteinander verknüpft sind.

## 27.4 – Omega-3 und Insulinresistenz

Unter den weitverbreiteten Stoffwechselstörungen stellt die Insulinresistenz ein bedeutendes Beispiel dafür dar, wie sich Entzündung und Stoffwechsel gegenseitig beeinflussen können. Wenn Zellen weniger empfindlich auf Insulin reagieren, muss sich der Organismus anpassen, um den Blutzuckerspiegel stabil zu halten. Dieser Prozess betrifft zahlreiche Gewebe und verschiedene zelluläre Mechanismen. Omega-3-Fettsäuren könnten dank ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften und ihrer Fähigkeit, Zellmembranen zu verändern, dazu beitragen, dieses Gleichgewicht zu verbessern.

Diesem Prozess liegt nicht nur ein einzelner Mechanismus zugrunde, sondern ein komplexes Netzwerk, in dem chronische Entzündungen von geringem Ausmaß, viszerale Fettansammlungen, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, Veränderungen der Zellmembranen sowie die Ansammlung von Lipiden in Leber und Muskeln zusammenlaufen. In diesem Zusammenhang spielen langkettige Omega-3-Fettsäuren, insbesondere EPA und DHA, eine besonders interessante Rolle, da sie gleichzeitig auf viele dieser Störungen einwirken **(Delarue, 2025)**[16].

Experimentelle Belege zeigen recht konsistent, dass EPA und DHA die Entzündung des Fettgewebes reduzieren, die Makrophagen-Infiltration begrenzen, die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF-α, IL-6 und MCP-1 verringern und die Synthese spezialisierter pro-auflösender Mediatoren fördern, darunter Resolvine, Protektine und Maresine. Dieser Schritt ist grundlegend, da entzündetes Fettgewebe nicht mehr nur ein einfacher Energiespeicher ist, sondern zu einem dysfunktionalen endokrinen Organ wird, das direkt in die Insulinsignalisierung eingreifen kann.

EPA und DHA scheinen zudem die Insulinsensitivität durch die Modulation der Zellmembranen und der intrazellulären Signalwege zu verbessern, die an der Übertragung des Insulinsignals beteiligt sind, einschließlich der PI3K/AKT-Kaskade. Parallel dazu tragen sie zur Verbesserung der mitochondrialen Funktion, zur Reduzierung von oxidativem Stress und zur Verringerung der intrahepatischen Triglyzeridansammlung bei – ein Faktor, der bei metabolisch bedingter Fettleber besonders relevant ist **(Delarue, 2025)**[16].

Eine der Bedingungen, bei denen die Effekte am überzeugendsten erscheinen, ist der Schwangerschaftsdiabetes. In einer Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien führte die Supplementierung mit Omega-3 zu einer signifikanten Senkung des Nüchternblutzuckers, des Nüchterninsulins und des HOMA-IR-Index, was auf eine verbesserte Insulinsensitivität bei den behandelten Frauen hindeutet. Parallel dazu verbesserten sich auch verschiedene Lipidparameter, mit einer Re-

duktion von Triglyzeriden und VLDL-Cholesterin sowie einem Anstieg des HDL-Cholesterins; der Entzündungsmarker ist ebenso relevant: Bei Patientinnen mit Schwangerschaftsdiabetes reduzierte die Omega-3-Supplementierung die Werte des C-reaktiven Proteins signifikant, was darauf hindeutet, dass die Verbesserung der Insulinsensitivität eng mit der Verringerung der systemischen Entzündung zusammenhängen könnte **(Liu et al., 2023)**[17].

Ein weiterer besonders bedeutender Bereich ist das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS, eine hormonelle und metabolische Störung, die Frauen im gebärfähigen Alter betrifft), eine Erkrankung, bei der die Insulinresistenz einen der wichtigsten pathophysiologischen Motoren darstellt. In einer Meta-Analyse, die an Frauen mit dieser Erkrankung durchgeführt wurde, reduzierte die Supplementierung mit Omega-3 signifikant das Seruminsulin, den HOMA-IR, das Gesamtcholesterin, die Triglyzeride, das LDL-Cholesterin, das VLDL und das hochsensitive C-reaktive Protein, während gleichzeitig das HDL-Cholesterin anstieg; diese Ergebnisse sind wichtig, da sie zeigen, dass Omega-3 nicht nur auf einen einzelnen Parameter einwirkt, sondern gleichzeitig das Insulin-, Lipid- und Entzündungsprofil verbessert **(Xia et al., 2021)**[18]. Bei einer Erkrankung wie PCOS, bei der sich Hyperinsulinämie, Entzündung und Dyslipidämie gegenseitig verstärken, kann ein Eingriff, der auf mehreren Ebenen wirkt, einen relevanten klinischen Wert haben.

Eine Übersichtsarbeit zu klinischen Studien und Kohortenstudien zum PCOS bestätigt diese Richtung. Omega-3-Fettsäuren sind mit Vorteilen für den Glukosestoffwechsel assoziiert, mit einer Reduktion der Insulinresistenz und einer Verbesserung der Insulinsensitivität; sie zeigen zudem günstige Effekte auf das Lipidprofil und in einigen Studien auch auf das androgene Profil. Dieser Punkt ist besonders interessant, da die Hyperinsulinämie direkt zum ovariellen Hyperandrogenismus beiträgt und einen Teufelskreis schafft, der viele klinische Manifestationen des Syndroms aufrechterhält **(Melo et al., 2022)**[19].

Die Rolle von Omega-3 bei der Insulinresistenz zeigt sich auch im Kindesalter. In einer Studie an fettleibigen Kindern und Jugendlichen mit Insulinresistenz führte die Supplementierung mit 1,8 Gramm Omega-3 pro Tag über zwölf Wochen zu einer signifikanten Senkung des Blutzuckerspiegels, der Insulinämie und des HOMA-IR-Index. Die gleiche Gruppe zeigte auch eine deutliche Reduktion der Triglyzeride und eine signifikante Abnahme des BMI (Body-Mass-Index, ein Wert, der das Gewicht einer Person ins Verhältnis zur Körpergröße setzt) **(Juárez-López et al., 2013)**[20].

Diese Daten sind von besonderem Wert, da die Fettleibigkeit im Kindesalter ein frühes Zeitfenster für ein metabolisches Risiko darstellt. Ein Eingreifen bei Insulinresistenz bereits im Kindesalter bedeutet potenziell, eine Entwicklung zu verändern, die in den Folgejahren zu Typ-2-Diabetes, metabo-

lischem Syndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen könnte.

Betrachtet man Diabetes in seiner Gesamtheit, werden die Belege heterogener, bleiben aber dennoch interessant. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von dreißig randomisierten klinischen Studien zeigte, dass die Supplementierung mit Omega-3 den Nüchternblutzucker und die Insulinresistenz signifikant reduziert, wenn auch ohne statistisch signifikante Auswirkungen auf das glykierte Hämoglobin **(Delpino et al., 2022)**[21].

Omega-3-Fettsäuren sollten nicht als Ersatztherapie für Diabetes oder Insulinresistenz verstanden werden, sondern als ergänzende Ernährungsmaßnahme, die in der Lage ist, die biologische Grundlage zu verbessern, auf der sich diese Zustände entwickeln. Sie können Entzündungen reduzieren, das Lipidprofil verbessern, die mitochondriale Funktion unterstützen, die Insulinsignalisierung modulieren und eine bessere metabolische Reaktion fördern, insbesondere wenn sie in einen breiteren Kontext aus korrekter Ernährung, körperlicher Aktivität, Reduktion des viszeralen Fetts und Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren eingebettet sind.

Insgesamt legen die Belege nahe, dass Omega-3-Fettsäuren nicht durch einen einzelnen Mechanismus auf die Insulinresistenz wirken, sondern durch ein Netzwerk konvergierender Effekte. Durch die Reduzierung der Entzündung des Fettgewebes, die Verbesserung der Qualität der Zellmembranen, die Modulation von AMPK, die Eindämmung der übermäßigen

Aktivierung von mTOR und die Unterstützung der mitochondrialen Funktion tragen EPA und DHA dazu bei, die Zelle metabolisch flexibler zu machen.

Aus dieser Perspektive kann die Insulinresistenz als eine Zelle betrachtet werden, die an Elastizität verloren hat: Sie empfängt Signale, hat aber Schwierigkeiten, sich anzupassen. Omega-3-Fettsäuren scheinen dazu beizutragen, einen Teil dieser biologischen Elastizität wiederherzustellen. Sie zwingen der Zelle keine einseitige Richtung auf, sondern helfen ihr, aus einem entzündlichen, starren und dysfunktionalen Zustand herauszukommen, indem sie ein Umfeld schaffen, das die Insulinreaktion und die metabolische Homöostase begünstigt.

Um diese Effekte jedoch besser zu verstehen, muss auch das Verhältnis zwischen EPA, DHA und Arachidonsäure berücksichtigt werden, einer Omega-6-Fettsäure, die an der Produktion von Entzündungsmediatoren beteiligt ist. Dieses Gleichgewicht könnte nicht nur die Insulinsensitivität beeinflussen, sondern auch die Aktivität grundlegender Signalwege für das Zellwachstum. Unter diesen kommt der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade, die bereits in den vorangegangenen Kapiteln vertieft wurde, eine besondere Bedeutung zu.

## 27.5 – Arachidonsäure und mTOR

Um diesen Zusammenhang zu verstehen, müssen wir betrachten, wie Arachidonsäure direkt die Signale beeinflussen kann, die das Zellwachstum, Entzündungen und den Zellstoffwechsel regulieren. Obwohl sie ein physiologischer Bestandteil von

Membranen ist, geht ihre biologische Aktivität weit über die Produktion von Entzündungsmediatoren hinaus. Einige Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass sie die PI3K/AKT-Kaskade und über verschiedene Mechanismen auch mTOR aktivieren kann. Diese Beobachtungen ermöglichen es, die Beziehung zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren zu vertiefen und aufzuzeigen, wie spezifische Fettsäuren wichtige zelluläre Prozesse modulieren können.

Über viele Jahre hinweg wurde Arachidonsäure hauptsächlich als Vorläufer von Eicosanoiden betrachtet, einer großen Familie bioaktiver Moleküle, zu denen Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene gehören. Neuere Forschungen haben jedoch gezeigt, dass ihre Rolle weitaus umfassender ist. Arachidonsäure kann direkt als Signalmolekül fungieren und spezifische intrazelluläre Signalwege unabhängig von der bloßen Produktion ihrer Metaboliten aktivieren. Eine der ersten Studien, die zur Klärung dieses Konzepts beitrug, zeigte, dass Arachidonsäure in der Lage ist, die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), einen der wichtigsten regulatorischen Knotenpunkte des Stoffwechsels und des Zellwachstums, schnell zu aktivieren. In Endothelzellen, Neutrophilen und myeloischen Zellen führt die Exposition gegenüber Arachidonsäure tatsächlich zu einem schnellen Anstieg der PI3K-Aktivität, begleitet von der anschließenden Aktivierung von AKT, einem der wichtigsten Effektoren dieses Signalwegs **(Hii et al., 2001)**[22].

Um die Bedeutung dieses Phänomens zu verstehen, ist es hilfreich, sich PI3K wie den zentralen Schaltkasten eines gro-

ßen Unternehmens vorzustellen. Wenn er aktiviert wird, beginnen zahlreiche Systeme gleichzeitig zu arbeiten: Zellwachstum, Überleben, Proteinsynthese, Energiestoffwechsel und Entzündungsreaktion. Arachidonsäure scheint also die Fähigkeit zu besitzen, direkt einen der wichtigsten Schalter der gesamten Zellphysiologie zu betätigen.

Später wurde beobachtet, dass diese Aktivierung nicht bei PI3K stehen bleibt. In glatten Gefäßmuskelzellen induziert Arachidonsäure eine sequentielle Phosphorylierung von AKT, S6K1, 4EBP1 und eIF4E – alles Moleküle, die zur PI3K/AKT/mTOR-Kaskade gehören, welche den Beginn der Proteinsynthese steuert **(Neeli et al., 2003)**[23]. Mit anderen Worten: Das Vorhandensein von Arachidonsäure signalisiert der Zelle, dass die Bedingungen für eine gesteigerte Produktion neuer Proteine und die Förderung des Zellwachstums gegeben sind.

Dieser Schritt ist besonders wichtig, da er eine der Hauptverbindungen zwischen Ernährung und Gewebewachstum darstellt. mTOR kann nämlich als eine Art biologischer Sensor für Überfluss betrachtet werden. Wenn es aktiviert wird, interpretiert es die Umgebung als wachstumsfördernd und stimuliert eine Reihe anaboler Prozesse. Die Studie von Neeli und Mitarbeitern hat gezeigt, dass Arachidonsäure in der Lage ist, diesen Signalweg direkt zu aktivieren und die zelluläre Proteinsynthese signifikant zu steigern **(Neeli et al., 2003)**[23].

Die Auswirkungen dieses Phänomens werden im onkologischen Kontext noch deutlicher. In Prostatakarzinomzellen

wurde beobachtet, dass Arachidonsäure schnell die PI3K/AKT-Kaskade aktiviert und anschließend die nukleäre Translokation des Transkriptionsfaktors NF-κB begünstigt **(Hughes-Fulford et al., 2006)**[24]. NF-κB stellt einen der wichtigsten Regulatoren für Entzündungen und Zellproliferation dar und steuert die Expression zahlreicher Gene, die am Tumorwachstum beteiligt sind.

Die Exposition von Tumorzellen gegenüber Arachidonsäure führt tatsächlich zu einer erhöhten Expression proinflammatorischer und proproliferativer Moleküle wie COX-2, IL-1β, IL-6, TNF-α, GM-CSF und ICAM-1. Noch bedeutsamer ist die Tatsache, dass die pharmakologische Blockade von PI3K sowohl die Aktivierung dieser Gene als auch die Zellproliferation selbst substanziell reduziert, was die zentrale Rolle der PI3K/AKT-Kaskade als Mediator der Wirkungen von Arachidonsäure bestätigt **(Hughes-Fulford et al., 2006)**[24].

Ein ähnliches Bild ergibt sich beim aggressiven Mammakarzinom. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass Arachidonsäure in der Lage ist, AKT über einen Mechanismus zu aktivieren, der vom EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) und PI3K abhängt, wodurch die Migration und Invasion von Tumorzellen gefördert wird. Diese Prozesse stellen einige der grundlegenden Merkmale der neoplastischen Progression dar, da sie es den Tumorzellen ermöglichen, den Primärtumor zu verlassen und andere Gewebe zu kolonisieren. Der interessanteste Aspekt dieser Studie ist, dass Arachidonsäure nicht nur das Zellwachstum stimuliert, sondern auch den Erwerb eines

aggressiveren biologischen Verhaltens zu fördern scheint. Durch die koordinierte Aktivierung von PI3K, AKT, EGFR und NF-κB erlangen die Zellen eine höhere Fähigkeit zur Bewegung, Invasion und zum Abbau der extrazellulären Matrix **(Villegas-Comonfort et al., 2014)**[25].

Die wichtigste Entdeckung kam jedoch einige Jahre später, als nachgewiesen wurde, dass Arachidonsäure mTOR direkt über einen bis dahin unbekannten Mechanismus aktivieren kann. Bei der Analyse von menschlichen Brusttumorproben beobachteten die Forscher eine starke Korrelation zwischen den Arachidonsäure-Spiegeln und der Aktivität von sowohl mTORC1 als auch mTORC2, den beiden Komplexen, die das mTOR-System bilden **(Wen et al., 2013)**[26].

Was diese Ergebnisse besonders relevant macht, ist die Tatsache, dass die durch Arachidonsäure induzierte mTOR-Aktivierung nicht von den klassischen Mechanismen abhängt, die normalerweise an ihrer Regulation beteiligt sind. Unter physiologischen Bedingungen wird mTOR im Allgemeinen durch Nährstoffe, Insulin, Wachstumsfaktoren und Aminosäuren aktiviert. In dieser Studie hingegen erwies sich Arachidonsäure als fähig, mTORC1 direkt über einen Weg zu stimulieren, der unabhängig von PI3K, Aminosäuren und dem TSC2-Komplex ist; dies bedeutet, dass Arachidonsäure die Fähigkeit besitzt, einige der wichtigsten physiologischen Kontrollsysteme zu umgehen, die normalerweise für die Regulierung des Zellwachstums zuständig sind. In Tiermodellen führte diese Aktivierung zu einer Zunahme der Angiogenese, der Zellprolifera-

tion und der Tumorinzidenz – Effekte, die durch Rapamycin, einen potenten mTOR-Inhibitor, vollständig blockiert wurden **(Wen et al., 2013)**[26].

Diese Beobachtungen gewinnen besonders an Bedeutung, wenn man sie in den Kontext der modernen Ernährung stellt. Wie in den vorangegangenen Abschnitten erörtert, ist die westliche Ernährung durch einen deutlichen Anstieg der Omega-6-Zufuhr und eine Verringerung des Omega-3-Konsums gekennzeichnet. Dieses Ungleichgewicht verändert schrittweise die Zusammensetzung der Zellmembranen und erhöht die Verfügbarkeit von Arachidonsäure im Gewebe. In Anbetracht der Fähigkeit von Arachidonsäure, PI3K, AKT, NF-κB und mTOR zu aktivieren, wird deutlich, dass das Verhältnis zwischen Omega-6 und Omega-3 weit mehr als nur Entzündungen beeinflussen kann.

Zusammengenommen zeichnen die derzeit verfügbaren Erkenntnisse ein kohärentes biologisches Modell. Arachidonsäure ist nicht nur der Vorläufer von Entzündungsmediatoren, sondern fungiert als echter Regulator des Zellwachstums. Durch die koordinierte Aktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs ist sie in der Lage, die Proteinsynthese, die Zellproliferation, die Angiogenese und die Tumorprogression zu beeinflussen. Das Verständnis dieser Mechanismen ist grundlegend, um die Rolle von Omega-3-Fettsäuren korrekt zu interpretieren, die durch den schrittweisen Ersatz von Arachidonsäure in den Zellmembranen dazu beitragen können, die Intensität dieser proliferativen und entzündlichen Signale zu reduzieren.

## 27.6 – Omega-3 und Arachidonsäure

Wenn die Arachidonsäure einen der Hauptförderer der zellulären Signalwege darstellt, die an Entzündungen, Proliferation und der Aktivierung von mTOR beteiligt sind, stellt sich die Frage, wie Omega-3-Fettsäuren ihre schützende Wirkung entfalten. Die Antwort ergibt sich klar aus der neuesten Forschung: EPA und DHA wirken nicht einfach nur, indem sie sich in die Zellmembranen einlagern, sondern sie ersetzen die Arachidonsäure in den Geweben schrittweise und verändern so das gesamte biochemische Umfeld, in dem die Zellen agieren.

Um dieses Phänomen zu verstehen, ist es hilfreich, sich die Zellmembran als eine riesige Schalttafel vorzustellen, die aus Tausenden von Schaltern besteht. Jede in die Membran eingebaute Fettsäure trägt dazu bei, welche Signale mit welcher Intensität übertragen werden. Wenn Arachidonsäure überwiegt, verfügt die Zelle über eine größere Reserve an Substraten für die Produktion von pro-inflammatorischen Mediatoren und für die Aktivierung von Signalwegen, die am Zellwachstum beteiligt sind. Wenn hingegen EPA und DHA ihren Platz einnehmen, ändert sich die Natur der zellulären Signale grundlegend.

Die ersten Hinweise auf dieses Phänomen tauchten bereits in den achtziger Jahren auf. Eine Studie an gesunden Probanden zeigte, dass bereits wenige Wochen der Supplementierung mit EPA zu einer signifikanten Einlagerung dieser Omega-3-Fettsäure in die Phospholipide der Thrombozytenmembranen führt, begleitet von einer parallelen Reduktion der in densel-

ben Lipidkompartimenten vorhandenen Arachidonsäure **(Galloway et al., 1985)**[27]. Diese Erkenntnis ist besonders wichtig, da sie belegt, dass EPA nicht nur im Blut zirkuliert, sondern physisch in die Zellstrukturen eindringt und die Plätze besetzt, die zuvor von der Arachidonsäure eingenommen wurden.

Im Laufe der Jahre haben immer ausgefeiltere Studien gezeigt, dass dieser Austausch kein auf Thrombozyten beschränktes Phänomen ist. Bei gesunden jungen Erwachsenen führte die Aufnahme von Fisch, Fischöl oder hochkonzentriertem DHA zu einem signifikanten Anstieg der EPA- und DHA-Spiegel in den Plasmalipiden, den Erythrozytenmembranen und den Thrombozyten, begleitet von einer Verringerung der PUFA (mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die in Lebensmitteln wie Fisch, Nüssen und Pflanzenölen vorkommen), die zur Omega-6-Familie gehören. Zudem zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Menge und der in den Geweben eingebauten Menge: Je höher die Zufuhr von Omega-3, desto stärker war der Austausch der in den Zellmembranen vorhandenen Omega-6-Fettsäuren **(Vidgren et al., 1997)**[28].

Einer der interessantesten Aspekte, die in dieser Studie beobachtet wurden, betrifft das Verhalten von DHA. Neben der direkten Einlagerung in die Membranen wird ein Teil des DHA retrograd in EPA umgewandelt, was die Verfügbarkeit biologisch aktiver Omega-3-Fettsäuren weiter erhöht. Dieser Mechanismus verstärkt die Fähigkeit der Omega-3-Fettsäuren,

das Verhältnis zwischen EPA, DHA und Arachidonsäure innerhalb der Gewebe zu verändern.

Nachfolgende Untersuchungen haben gezeigt, dass der Austausch der Arachidonsäure ein äußerst organisierter und spezifischer Vorgang ist. Bei der Analyse verschiedener biologischer Kompartimente nach zwölf Monaten der Supplementierung mit EPA und DHA wurde beobachtet, dass der Anstieg der Omega-3-Fettsäuren hauptsächlich durch eine Verringerung der Omega-6-PUFA, einschließlich der Arachidonsäure, in den Plasmaphospholipiden, den roten Blutkörperchen und den Thrombozyten kompensiert wird. In einigen Kompartimenten reduzierte die Supplementierung, die etwa vier Portionen fettem Fisch pro Woche entsprach, das Omega-6/Omega-3-Verhältnis um etwa 50 % **(Walker et al., 2015)**[7].

Diese Erkenntnis ist von enormer biologischer Relevanz. Wie im vorangegangenen Abschnitt erläutert, stellt Arachidonsäure einen direkten Aktivator der PI3K/AKT/mTOR- und NF-κB-Signalwege dar. Ihre Präsenz in den Membranen schrittweise zu reduzieren, bedeutet, das Aktivierungspotenzial dieser Signalwege zu verringern. Mit anderen Worten: EPA und DHA wirken nicht nur durch die Produktion entzündungshemmender Mediatoren, sondern reduzieren auch die Verfügbarkeit des Substrats, aus dem viele der pro-inflammatorischen und pro-proliferativen Signale stammen.

Der Austausch der Arachidonsäure wurde auch bei pathologischen Zuständen beobachtet, die durch erhebliche Störungen des Lipidstoffwechsels gekennzeichnet sind. Bei Kindern

mit Mukoviszidose führte die zwölfmonatige Supplementierung mit hochkonzentriertem DHA zu einem deutlichen Anstieg der DHA- und EPA-Spiegel in den Erythrozyten, begleitet von einer signifikanten Verringerung der Arachidonsäurespiegel sowie der ARA/DHA- und ARA/EPA-Verhältnisse. Diese Veränderungen waren mit einer Reduktion der Lipidmarker für Entzündungen und einer Verbesserung des Gesamtgleichgewichts zwischen Omega-6- und Omega-3-PUFA assoziiert **(Ayats-Vidal et al., 2023)**[29].

Dieses Konzept erscheint besonders wichtig, da es verdeutlicht, dass das Verhältnis zwischen Arachidonsäure und Omega-3 ein biologisch aussagekräftigerer Biomarker sein könnte als die bloße absolute Menge der jeweiligen Fettsäure. Es zählt nicht nur, wie viel DHA oder EPA im Organismus vorhanden ist, sondern auch, wie viel Arachidonsäure verfügbar ist, um mit ihnen bei den zellulären Signalprozessen zu konkurrieren.

Die klinischen Auswirkungen dieses Gleichgewichts zeigen sich deutlich auch bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. In einer Studie an schwer kranken älteren Menschen wiesen diejenigen mit höheren Konzentrationen an DHA und gesamten Omega-3-Fettsäuren eine höhere Überlebensrate auf als Patienten mit niedrigeren Werten. Die intravenöse Gabe von Omega-3 führte zu einem raschen Anstieg von EPA und DHA sowie zu einer gleichzeitigen Verringerung der Arachidonsäure und des ARA/EPA-Verhältnisses **(Barros et al., 2013)**[30].

Diese Veränderung blieb nicht auf biochemische Daten beschränkt. Patienten, die Omega-3 erhielten, zeigten eine signifikante Verbesserung des Gasaustauschs und ein aus entzündlicher Sicht günstigeres Lipidprofil. Wieder einmal zeigt sich das gleiche Muster wie in den vorangegangenen Studien: Mit zunehmendem EPA- und DHA-Spiegel sinkt die Verfügbarkeit von Arachidonsäure, und der biologische Kontext, in dem sich Entzündungsreaktionen entwickeln, verändert sich.

Betrachtet man diese Erkenntnisse in ihrer Gesamtheit, ergibt sich eine Sichtweise, die sich stark von der traditionell den Omega-3-Fettsäuren zugeschriebenen unterscheidet. Lange Zeit wurden EPA und DHA lediglich als Nährstoffe mit entzündungshemmenden Eigenschaften betrachtet. Tatsächlich zeigen die Daten, dass ihre Hauptwirkung noch tiefgreifender sein könnte. Omega-3-Fettsäuren verändern schrittweise die Zusammensetzung der Zellmembranen, ersetzen die Arachidonsäure in den biologischen Kompartimenten, reduzieren das Omega-6/Omega-3-Verhältnis und beeinflussen die Verfügbarkeit der Substrate, die von den Zellen zur Erzeugung von Entzündungs- und Proliferationssignalen genutzt werden.

Aus dieser Perspektive stellt das Verhältnis zwischen Omega-3 und Arachidonsäure nicht nur einen Ernährungsindex dar, sondern einen echten Indikator für das biologische Gleichgewicht des Organismus. Auf der einen Seite finden wir eine Fettsäure, die Signalwege wie PI3K, AKT und mTOR befeuern kann; auf der anderen Seite finden wir Nährstoffe, die deren Präsenz in den Zellmembranen schrittweise reduzieren und

deren physiologischen Einfluss begrenzen. Genau in diesem empfindlichen Gleichgewicht scheint ein wesentlicher Teil der Wirkungen zu liegen, die den Omega-3-Fettsäuren auf die menschliche Gesundheit zugeschrieben werden.

## 27.7 – Omega-3 und mTOR

Im vorangegangenen Abschnitt haben wir gesehen, wie EPA und DHA in der Lage sind, Arachidonsäure innerhalb der Zellmembranen schrittweise zu ersetzen. Dieser Austausch hat Konsequenzen, die weit über eine einfache Veränderung der Lipidzusammensetzung hinausgehen. Einer der relevantesten Effekte, die aus der wissenschaftlichen Literatur hervorgehen, betrifft die Regulierung von mTOR, einer der wichtigsten Schaltzentralen für Zellwachstum, Energiestoffwechsel und Proteinsynthese.

Um die biologische Bedeutung dieser Beziehung zu verstehen, ist es hilfreich, sich daran zu erinnern, dass mTOR als Sensor für die Nährstoffverfügbarkeit fungiert. Wenn Nährstoffe, Energie und Wachstumsfaktoren in ausreichender Menge vorhanden sind, fördert dieses Protein das Zellwachstum, die Synthese neuer Proteine und die Gewebeproliferation. Wenn hingegen die Aktivität von mTOR reduziert wird, neigt die Zelle dazu, auf Stoffwechselprogramme umzuschalten, die stärker auf Instandhaltung, Reparatur und das Recycling beschädigter Strukturen ausgerichtet sind.

In den letzten Jahren ist eine besonders interessante Erkenntnis zutage getreten: Während Arachidonsäure dazu

neigt, mTOR zu aktivieren, scheinen Omega-3-Fettsäuren den gegenteiligen Effekt auszuüben. EPA und DHA wirken tatsächlich als negative Regulatoren dieses Signalwegs und tragen dazu bei, eine übermäßige Aktivierung von proliferativen und entzündlichen Prozessen zu begrenzen.

Eine der jüngsten Demonstrationen dieses Phänomens stammt aus einer Studie an Mäusen, die chronischem Hitzestress ausgesetzt waren – ein Zustand, der die kognitive Funktion beeinträchtigen und den oxidativen Stress im Gehirn signifikant erhöhen kann. In diesem Versuchsmodell führte die Hitzeexposition zu einer ausgeprägten Aktivierung der PI3K-AKT-mTOR-Kaskade im Hippocampus, begleitet von Veränderungen der neuronalen Funktion und einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten **(Ren et al., 2025)**[31].

Die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren veränderte dieses Szenario grundlegend. Die Konzentrationen von EPA und DHA im Gehirn stiegen an, während die Phosphorylierung der Proteine des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs signifikant abnahm. Parallel dazu wurden eine Verbesserung der kognitiven Leistung, eine Reduzierung des oxidativen Stresses, eine bessere Erhaltung der neuronalen Struktur und eine Verringerung der mitochondrialen Schäden beobachtet. Was diese Ergebnisse besonders interessant macht, ist die Rolle der Autophagie. Wie bereits in anderen Kapiteln des Buches erörtert, kann die Autophagie mit dem internen Wartungssystem der Zelle verglichen werden. Durch diesen Prozess werden beschädigte Organellen, Proteinaggregate und nicht mehr funkti-

onstüchtige Zellbestandteile beseitigt. Die Studie zeigte, dass Omega-3-Fettsäuren den autophagischen Fluss gerade durch die Hemmung des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs verbessern, was es den Nervenzellen ermöglicht, ihre strukturelle Integrität effektiver aufrechtzuerhalten **(Ren et al., 2025)**[31].

Die hemmende Wirkung von Omega-3 auf mTOR scheint jedoch nicht auf das Nervensystem beschränkt zu sein. Beim kolorektalen Karzinom, einer der Krebsarten, die am häufigsten mit einer Überaktivierung der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade assoziiert sind, zeigten EPA und DHA die Fähigkeit, die Zellproliferation zu reduzieren und die Apoptose, also den programmierten Zelltod von Tumorzellen, zu erhöhen; in Tiermodellen für chemisch induziertes kolorektales Karzinom verringerten Omega-3-Fettsäuren die Inzidenz und Schwere der tumorösen Läsionen. Zellstudien zeigten zudem eine signifikante Unterdrückung des PI3K/AKT/Bcl-2-Signalwegs, eines der wichtigsten Signalnetzwerke, die auf mTOR konvergieren und das Überleben von Tumorzellen begünstigen. Als die Forscher PI3K künstlich reaktivierten, wurde ein Großteil der Antitumor-Effekte der Omega-3-Fettsäuren abgeschwächt, was bestätigt, dass die Modulation dieses Signalwegs einen der zentralen Mechanismen ihrer biologischen Aktivität darstellt **(Huang et al., 2020)**[32].

Ein ähnliches Bild ergibt sich auch bei der Untersuchung der Leberfibrose. Dieser Zustand, der durch einen fortschreitenden Ersatz von normalem Lebergewebe durch fibröses Gewebe gekennzeichnet ist, stellt eine der Hauptursachen für

chronisches Leberversagen dar. In experimentellen Modellen, in denen die endogene Produktion von Omega-3-Fettsäuren durch die Expression des fat-1-Gens erhöht wurde, wurde eine deutliche Verringerung der Leberfibrose und der Gewebeentzündung beobachtet; molekulare Analysen zeigten, dass dieser Schutz mit einer signifikanten Verringerung der mTOR-Aktivität und einer gleichzeitigen Modulation der Signale einherging, die das Zellüberleben regulieren, einschließlich der Bcl-2- und Bax-Systeme. Darüber hinaus erwies sich DHA als fähig, die Aktivierung der hepatischen Sternzellen, die als Haupttreiber der Fibrogenese gelten, direkt zu reduzieren **(Shan et al., 2021)**[33].

Die vielleicht spektakulärsten Belege stammen jedoch aus der Krebsforschung. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom hat sich gezeigt, dass DHA in der Lage ist, mTOR direkt über einen zweifachen biologischen Mechanismus zu unterdrücken: Einerseits aktiviert es AMPK, den wichtigsten Energiesensor der Zelle; andererseits hemmt es die PI3K/AKT-Kaskade. Dieser doppelte Eingriff führt zu einer tiefgreifenden Verringerung der mTOR-Aktivität und induziert gleichzeitig zwei grundlegende Prozesse für die Kontrolle des Tumorwachstums: Apoptose und Autophagie. Als die Forscher AMPK blockierten oder AKT künstlich reaktivierten, stieg die mTOR-Aktivität wieder an und ein Großteil des durch DHA induzierten Zelltods blieb aus **(Kim et al., 2015)**[34]. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Hemmung von mTOR keinen Nebeneffekt der

Omega-3-Fettsäuren darstellt, sondern einen der zentralen Mechanismen, durch die sie ihre biologische Aktivität ausüben.

Ein weiteres bestätigendes Element liefern Studien zum Verhältnis zwischen Omega-3 und Omega-6. Unter Verwendung von genetisch veränderten Mäusen, die Omega-6 durch die Expression des Enzyms fat-1 in Omega-3 umwandeln, beobachteten die Forscher, dass die Erhöhung des n-3/n-6-PUFA-Verhältnisses zu einer signifikanten Unterdrückung von mTORC1 führt, einem der beiden Hauptfunktionskomplexe von mTOR. Bei Mäusen mit APC-Mutationen, einem Versuchsmodell, das die menschliche kolorektale Karzinogenese getreu nachbildet, reduzierte die Erhöhung des Omega-3/Omega-6-Verhältnisses die Anzahl und Größe der Darmtumoren drastisch. Noch interessanter ist der direkte Vergleich zwischen DHA, EPA und Arachidonsäure: Während EPA und DHA die Zellproliferation hemmten und die Apoptose förderten, zeigte Arachidonsäure gegenteilige Effekte **(Liu et al., 2016)**[35].

Diese Erkenntnis schafft eine direkte Verbindung zum vorangegangenen Abschnitt. Auf der einen Seite finden wir Arachidonsäure, die in der Lage ist, PI3K, AKT und mTOR zu aktivieren; auf der anderen Seite EPA und DHA, die in der Lage sind, genau diese Signalwege zu unterdrücken. Es handelt sich nicht einfach um Nährstoffe mit unterschiedlichen Wirkungen, sondern um Moleküle, die an denselben regulatorischen Knotenpunkten des Zellstoffwechsels entgegengesetzte biologische Aktionen auszuüben scheinen.

Zusammengenommen legen diese Belege nahe, dass ein wesentlicher Teil der den Omega-3-Fettsäuren zugeschriebenen Vorteile gerade aus ihrer Fähigkeit resultieren könnte, mTOR negativ zu modulieren. Durch die Hemmung der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade, die Aktivierung von AMPK, die Förderung der Autophagie und die Reduzierung proliferativer Signale tragen EPA und DHA dazu bei, das zelluläre Gleichgewicht von unkontrolliertem Wachstum hin zur Aufrechterhaltung der Homöostase zu verschieben. Aus dieser Perspektive stellt die Beziehung zwischen Omega-3 und mTOR einen der wichtigsten Schnittpunkte zwischen Ernährung, Stoffwechsel und der Prävention chronischer Krankheiten dar.

## 27.8 – Omega-3 und AMPK

Wenn mTOR als zellulärer Sensor für Überfluss betrachtet werden kann, stellt AMPK sein physiologisches Gegengewicht dar. Die beiden Proteine fungieren wie die Waagschalen einer metabolischen Bilanz. Wenn mTOR überwiegt, interpretiert die Zelle die Umgebung als günstig für Wachstum, Proteinsynthese und Proliferation. Wenn hingegen AMPK aktiviert wird, ändert sich die biologische Botschaft grundlegend: Die Priorität liegt nicht mehr auf Wachstum, sondern auf Energieeinsparung, Schadensreparatur und der Aufrechterhaltung der Homöostase.

AMPK, dessen vollständiger Name AMP-aktivierte Proteinkinase lautet, wird oft als der wichtigste Energiesensor der Zelle bezeichnet. Wenn die Energiereserven sinken oder die

Zelle Stressbedingungen ausgesetzt ist, wird dieses Protein aktiviert und koordiniert eine umfassende adaptive Reaktion, die darauf abzielt, das metabolische Gleichgewicht wiederherzustellen. Zu seinen wichtigsten Wirkungen gehören die Stimulierung der Autophagie, die Hemmung der Lipidsynthese, die Reduzierung von Entzündungen und die Unterdrückung der mTOR-Aktivität.

In den letzten Jahren hat sich immer deutlicher gezeigt, dass EPA und DHA eine bemerkenswerte Fähigkeit besitzen, AMPK in zahlreichen Geweben und unter verschiedenen pathologischen Bedingungen zu aktivieren. Diese Beobachtung ist besonders relevant, da sie darauf hindeutet, dass viele der den Omega-3-Fettsäuren zugeschriebenen Wirkungen genau durch diesen zentralen Energiesensor vermittelt werden könnten.

Eine der umfassendsten Demonstrationen stammt aus Studien zur Sepsis (einer schweren Reaktion des Organismus auf eine Infektion, die eine diffuse Entzündung verursacht und lebenswichtige Organe schädigen kann). Während einer Sepsis verliert die Immunantwort ihre physiologische Kontrolle und erzeugt einen diffusen Schaden, der gleichzeitig Leber, Nieren, Herz und andere lebenswichtige Organe betrifft. In einem experimentellen Modell der Sepsis, die durch Ligatur und Perforation des Blinddarms (dem ersten Teil des Dickdarms) induziert wurde, reduzierten Omega-3-Fettsäuren signifikant die Produktion entzündungsfördernder Zytokine und milderten den Multiorganschaden; die molekulare Analyse zeigte, dass

diese Effekte eng mit einer starken Aktivierung von AMPK und einer gleichzeitigen Hemmung von mTOR verbunden waren. Noch interessanter ist die Tatsache, dass die pharmakologische Blockade von AMPK oder die künstliche Reaktivierung von mTOR den durch Omega-3 induzierten Schutz signifikant verringerten **(Liu et al., 2023)**[36].

Dieses Ergebnis legt nahe, dass AMPK nicht einfach nur ein biologischer Marker ist, der mit den Wirkungen von Omega-3 assoziiert ist, sondern einer der Hauptmediatoren, die für ihre therapeutische Aktivität verantwortlich sind.

Eine ebenso wichtige Rolle zeigt sich bei der Regulierung fibrotischer Prozesse. Fibrosen stellen eine pathologische Reaktion dar, bei der normale Reparaturmechanismen durch eine übermäßige Produktion von Narbengewebe ersetzt werden. Bei der peritonealen Fibrose im Zusammenhang mit der Peritonealdialyse zeigten EPA und DHA die Fähigkeit, eine komplexe Signalachse zu aktivieren, an der AMPK beteiligt ist; in diesem Modell reduzierten die Omega-3-Fettsäuren die sogenannte Hyperglykolyse, eine metabolische Umprogrammierung, die stark an den Warburg-Effekt in Tumorzellen erinnert. Durch die Aktivierung von AMPK hemmten EPA und DHA mTOR, reduzierten die Laktatproduktion und begrenzten die Umwandlung von Mesothelzellen in fibrotische Zellen **(Zhang et al., 2024)**[37]. Mit anderen Worten: Die Omega-3-Fettsäuren beschränkten sich nicht darauf, der Entzündung entgegenzuwirken, sondern korrigierten direkt die metabolische Veränderung, die den pathologischen Prozess befeuerte.

Diese Ergebnisse sind besonders interessant, da sie ein Konzept einführen, das in der modernen Medizin zunehmend an Bedeutung gewinnt: Viele chronische Krankheiten scheinen tiefgreifende Veränderungen des Zellstoffwechsels gemeinsam zu haben. In diesem Zusammenhang erweist sich AMPK als eine Art metabolischer Supervisor, der in der Lage ist, in dysfunktionalen zellulären Systemen wieder Ordnung zu schaffen. Die Aktivierung von AMPK durch Omega-3-Fettsäuren wurde auch im onkologischen Kontext beobachtet. Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom induziert DHA eine ausgeprägte Aktivierung von AMPK, begleitet von einer gleichzeitigen Hemmung der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade. Diese doppelte Wirkung führt zu einer Verringerung der Zellproliferation und fördert sowohl die Autophagie als auch die Apoptose.

Ein besonders bedeutsamer Aspekt, der aus dieser Studie hervorging, ist, dass die experimentelle Blockade von AMPK die durch DHA induzierte Autophagie und den Zelltod drastisch reduziert. Dies beweist, dass die Aktivierung dieses Proteins eines der zentralen Ereignisse darstellt, durch die Omega-3-Fettsäuren ihre Antitumorwirkungen ausüben. In Tiermodellen mit hoher endogener Produktion von Omega-3 war das Tumorwachstum tatsächlich signifikant reduziert, begleitet von einer erhöhten Phosphorylierung von AMPK und einer verringerten AKT-Aktivität **(Kim et al., 2015)**[34].

Ein ähnlicher Mechanismus wurde beim Mammakarzinom beobachtet. In MCF-7-Zellen induziert DHA eine besonders komplexe autophagische Reaktion, an der das Protein OSGIN1

beteiligt ist, ein Gen, das mit der zellulären Reaktion auf oxidativen Stress assoziiert ist. Nach der Exposition gegenüber DHA zeigen die Zellen einen Anstieg der OSGIN1-Spiegel, eine stärkere Produktion reaktiver Sauerstoffspezies auf mitochondrialer Ebene und eine ausgeprägte Aktivierung von AMPK. Diese Aktivierung geht mit der Phosphorylierung von Raptor, einem der Hauptregulatoren von mTORC1, und der daraus resultierenden Unterdrückung der mTOR-Aktivität einher. Der Endeffekt ist die Bildung von Autophagosomen (kleine Zellvesikel, die beschädigte oder nutzlose Komponenten sammeln) und die Aktivierung zellulärer Programme, die mit dem Überleben der Tumorzelle unvereinbar sind. Wenn OSGIN1 zum Schweigen gebracht wird, verschwindet ein Großteil der Wirkungen von DHA, was darauf hindeutet, dass das Verhältnis zwischen kontrolliertem oxidativem Stress, AMPK-Aktivierung und mTOR-Hemmung einen der grundlegenden Mechanismen der biologischen Wirkung von Omega-3 darstellt **(Tsai et al., 2021)**[38].

Die Bedeutung von AMPK beschränkt sich jedoch nicht auf Tumoren oder Stoffwechselkrankheiten. Auch das Nervensystem und die Sinnesorgane scheinen stark von diesem Protein abhängig zu sein, um ihre funktionelle Integrität zu bewahren. Bei der ischämischen Retina, einem Zustand, der zahlreiche Augenerkrankungen charakterisiert, die zu Sehverlust führen, konnte DHA AMPK über den Rezeptor GPR120 reaktivieren; die Aktivierung dieser Kaskade führte zu einer Verringerung der Expression von HIF-1α und VEGF, zwei der Haupt-

förderer der pathologischen retinalen Angiogenese. Darüber hinaus verbesserte DHA die Integrität der Endothelbarriere und reduzierte die Bildung neuer anomaler Gefäße. Als AMPK genetisch ausgeschaltet wurde, verloren die Omega-3-Fettsäuren ihre schützende Kapazität vollständig **(Dátilo et al., 2023)**[39]. Dieses Ergebnis stellt einen der überzeugendsten Beweise für die zentrale Rolle von AMPK als Mediator der biologischen Wirkungen von Omega-3 dar.

Betrachtet man all diese Belege zusammen, ergibt sich ein überraschend kohärentes Bild. Obwohl die untersuchten Krankheiten – Sepsis, Fibrose, Krebs, Neurodegeneration und ischämische Netzhauterkrankungen – grundlegend verschieden sind, neigt der molekulare Mechanismus, der die Wirkungen von Omega-3 vereint, immer dazu, auf denselben biologischen Knotenpunkt zu konvergieren: die Aktivierung von AMPK.

Dieses Protein erscheint tatsächlich als einer der wichtigsten intrazellulären Interpreten des von EPA und DHA übertragenen Signals. Durch seine Aktivierung werden übermäßige proliferative Prozesse gehemmt, die mTOR-Aktivität reduziert, die Autophagie gefördert, Entzündungen begrenzt und die Fähigkeit der Zelle verbessert, sich an Stressbedingungen anzupassen. Aus dieser Perspektive stellt AMPK nicht nur ein molekulares Ziel von Omega-3 dar, sondern einen der wichtigsten Treffpunkte zwischen Ernährung, Energiestoffwechsel, zellulärer Langlebigkeit und der Prävention chronischer Krankheiten.

## 27.9 – Fazit

Der in diesem Kapitel beschriebene Weg hat uns geholfen zu verstehen, wie wichtig Omega-3-Fettsäuren für das Gleichgewicht des Organismus sind. EPA und DHA sind nicht nur Bestandteile der Zellmembranen, sondern spielen auch eine Rolle bei der Regulierung von Entzündungen, der Immunabwehr und dem Stoffwechsel. Ihre Präsenz beeinflusst die Kommunikation zwischen den Zellen und trägt zur Aufrechterhaltung biologischer Funktionen bei. Insbesondere das Verhältnis zu Omega-6-Fettsäuren spielt eine bedeutende Rolle, da die Verfügbarkeit der verschiedenen Fettsäuren die Produktion der an der Entzündungsreaktion beteiligten Mediatoren beeinflusst.

Diese Eigenschaften erklären das wachsende Interesse an einer Supplementierung. Untersuchungen haben gezeigt, dass EPA und DHA schrittweise in die Membranen von Herz, roten Blutkörperchen, Blutplättchen und Immunzellen eingebaut werden. Dieser Prozess verändert die Lipidzusammensetzung der Gewebe und reduziert in verschiedenen Kompartimenten das Vorhandensein von Arachidonsäure. Es handelt sich also nicht nur um eine einfache Erhöhung der verfügbaren Nährstoffe, sondern um eine strukturelle Umwandlung, die das Zellverhalten beeinflussen kann.

Aus diesen Veränderungen ergeben sich mögliche Auswirkungen auf zahlreiche Krankheiten. Studien haben günstige Effekte auf bestimmte kardiovaskuläre, entzündliche und metabolische Parameter aufgezeigt. Weitere Forschungen haben

das Potenzial von Omega-3-Fettsäuren bei neurodegenerativen, Autoimmun-, onkologischen und dermatologischen Erkrankungen untersucht. Bei Alzheimer und Parkinson konzentriert sich die Aufmerksamkeit vor allem auf Neuroinflammation und neuronalen Schutz. In der Onkologie hingegen deuten experimentelle Ergebnisse auf mögliche Auswirkungen auf die Zellproliferation hin. Viele Vorteile bedürfen jedoch noch klinischer Bestätigungen und können nicht als gleichwertig mit etablierten Behandlungen betrachtet werden.

Ein besonders wichtiger Zusammenhang betrifft die Insulinresistenz. EPA und DHA können dazu beitragen, Entzündungen im Fettgewebe zu reduzieren und einige Stoffwechselindikatoren zu verbessern. Günstige Ergebnisse wurden bei Schwangerschaftsdiabetes, dem polyzystischen Ovarialsyndrom und kindlicher Adipositas beobachtet. Diese Effekte deuten auf eine mögliche Unterstützung der Insulinsensitivität hin, obwohl die Evidenz heterogen bleibt und von den untersuchten Bedingungen abhängt.

Um diese Ergebnisse besser zu verstehen, haben wir die Rolle der Arachidonsäure vertieft. Diese Omega-6-Fettsäure kann in spezifischen experimentellen Modellen einen wichtigen PI3K/AKT/mTOR-Signalweg aktivieren. Ihr schrittweiser Ersatz in den Membranen durch EPA und DHA könnte daher die Verfügbarkeit der an Entzündungen und Zellwachstum beteiligten Signale verändern.

Daraus ergibt sich der Zusammenhang mit mTOR, einem Protein, das für die Regulierung der Proteinsynthese und der

Proliferation von grundlegender Bedeutung ist. Verschiedene experimentelle Studien haben gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren deren Aktivierung begrenzen können, was unter bestimmten Bedingungen die Autophagie und die Aufrechterhaltung des zellulären Gleichgewichts fördert.

Dieser Mechanismus führt schließlich zu AMPK, dem wichtigsten Energiesensor der Zelle. Forschungen haben gezeigt, dass EPA und DHA diesen aktivieren können, was zur Regulierung von mTOR, Entzündungen und Stoffwechselprozessen beiträgt.

Insgesamt erweisen sich Omega-3-Fettsäuren als wichtige biologische Regulatoren, die auf Mechanismen einwirken können, die vielen pathologischen Zuständen gemeinsam sind. Ihr Wert liegt vor allem in der Fähigkeit, das zelluläre Gleichgewicht zu unterstützen. Eine ausreichende Zufuhr von EPA und DHA über die Nahrung sicherzustellen, stellt daher eine konkrete ernährungsphysiologische Entscheidung dar, die in einen ausgewogenen Lebensstil integriert werden sollte. Eine Supplementierung muss hingegen bei Bedarf unter Berücksichtigung der individuellen Bedingungen und der verfügbaren Evidenz bewertet werden.

## Literaturverzeichnis

1. ***New Insights into the Health Potential of ω-3 Polyunsaturated Fatty Acids*** Lakshimi e Kavitha, Current Nutrition Reports, 2023;12(4):813-829 doi: 10.1007/s13668-023-00508-6

2. ***Modulation of Inflammation and Immunity by Omega-3 Fatty Acids: A Possible Role in the Prevention and Arresting of Autoimmune, Viral and Age-Related Diseases*** Poggioli et al., European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2023;27(15):7380-7400 doi: 10.26355/eurrev_202308_33310
3. ***Omega-3 Fatty Acids and Neuroinflammation in Depression: Targeting Damage-Associated Molecular Patterns and Neural Biomarkers*** Malau et al., Cells, 2024;13(21):1791 doi: 10.3390/cells13211791
4. ***Long Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Are They Beneficial for Physical and Cognitive Function in the Elderly?*** Erhardt et al., Journal of Nutrition Health and Aging, 2021;25(4):454-461 doi: 10.1007/s12603-020-1553-7
5. ***Dietary Fish Intake and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis*** Wang et al., Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023;63(23):6235-6251 doi: 10.1080/10408398.2022.2029826
6. ***Effects of Fish-Oil Supplementation on Myocardial Fatty Acids in Humans*** Metcalf et al., American Journal of Clinical Nutrition, 2007;85(5):1222-1228 doi: 10.1093/ajcn/85.5.1222
7. ***The Pattern of Fatty Acids Displaced by EPA and DHA Following 12 Months Supplementation Varies Between Blood Cell and Plasma Fractions*** Walker et al., Nutrients, 2015;7(8):6281-6293 doi: 10.3390/nu7085285
8. ***Moderate Fish-Oil Supplementation Reverses Low Platelet Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Status and Reduces Plasma Triacylglycerol Concentrations in British Indo-Asians*** Lovegrove et al., American Journal of Clinical Nutrition, 2004;79(6):974-982 doi: 10.1093/ajcn/79.6.974
9. ***Effect of Omega-3 Fatty Acids and Fish Oil Supplementation on Multiple Sclerosis: A Systematic Review*** AlAmmar et al., Nutritional Neuroscience, 2021;24(7):569-579 doi: 10.1080/1028415X.2019.1659560
10. ***The Effects of Omega-3, DHA, EPA, Souvenaid® in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta- Analysis*** Calderon Martinez et al., Neuropsychopharmacology Reports, 2024; 44(3):545-556 doi: 10.1002/npr2.12455
11. ***Omega-3 Fatty Acids as Druggable Therapeutics for Neurodegenerative Disorders*** Chitre et al., CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2019;18(10):735-749 doi: 10.2174/1871527318666191114093749

12. ***Potential Treatment of Parkinson's Disease with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids*** Li e Song, Nutritional Neuroscience, 2022;25(1):180-191 doi: 10.1080/1028415X.2020.1735143
13. ***Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Vascular and Cardiac Effects on the Cellular and Molecular Level (Narrative Review)*** Drenjančević e Pitha, International Journal of Molecular Sciences, 2022;23(4):2104 doi: 10.3390/ijms23042104
14. ***Understanding the Role of Polyunsaturated Fatty Acids in Cancer Development and Prevention*** Akbar et al., Cancer Treatment and Research, 2024;191:57-93 doi: 10.1007/978-3-031-55622-7_3
15. ***Exploring the Potential of Omega-3 Fatty Acids in Patients with Acne: A Prospective Intervention Study*** Guertler et al., Journal of Cosmetic Dermatology, 2024;23(10):3295-3304 doi: 10.1111/jocd.16434
16. ***Beneficial Effects of Long-Chain n-3 Fatty Acids on Insulin Resistance: Basic and Clinical Aspects*** Delarue, Biochimie, 2025;239(Pt A):30-40 doi: 10.1016/j.biochi.2025.09.014
17. ***Effects of Omega-3 Supplementation on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Gestational Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*** Liu et al., Journal of Diabetes and its Complications, 2023;37(4):108451 doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108451
18. ***Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*** Xia et al., Annals of Palliative Medicine, 2021;10(6):6425-6437 doi: 10.21037/apm-21-1050
19. ***Omega-3 supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) - a review of clinical trials and cohort*** Melo et al., Endocrine Regulations, 2022;56(1):66-79 doi: 10.2478/enr-2022-0008
20. ***Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Reduce Insulin Resistance and Triglycerides in Obese Children and Adolescents*** Juárez-López et al., Pediatric Diabetes, 2013;14(5):377-383 doi: 10.1111/pedi.12024
21. ***Omega-3 Supplementation and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*** Delpino et al., Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022;62(16):4435-4448 doi: 10.1080/10408398.2021.1875977

22. ***Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase- AKT/Protein Kinase B Signalling Pathway by Arachidonic Acid in Human Myeloid and Endothelial Cells: Involvement of the ErbB Receptor Family*** Hii et al., Journal of Biological Chemistry, 2001;276(29):27246-27255 doi: 10.1074/jbc.M103250200

23. ***Arachidonic Acid Activation of Translation Initiation Signalling in Vascular Smooth Muscle Cells*** Neeli et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003;309(4):755-761 doi: 10.1016/j.bbrc.2003.08.066

24. ***Arachidonic Acid Activates Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling and Induces Gene Expression in Prostate Cancer*** Hughes-Fulford et al., Cancer Research, 2006;66(3):1427-1433 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0914

25. ***Arachidonic Acid Promotes Migration and Invasion Through a PI3K/AKT-Dependent Pathway in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells*** Villegas-Comonfort et al., Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2014;90(5):169-177 doi: 10.1016/j.plefa.2014.01.007

26. ***Critical Role of Arachidonic Acid-Activated mTOR Signaling in Breast Carcinogenesis and Angiogenesis*** Wen et al., Oncogene, 2013;32(2):160-170 doi: 10.1038/onc.2012.47

27. ***Effects of Dietary Fish Oil Supplementation on the Fatty Acid Composition of Human Platelet Membrane Phospholipids: Demonstration of Selective Incorporation of Eicosapentaenoic Acid into Membrane Phospholipid Pools*** Galloway et al., Clinical Science, 1985;68(4):449-454 doi: 10.1042/cs0680449

28. ***Incorporation of n-3 Fatty Acids into Plasma Lipid Fractions, and Erythrocyte membranes and platelets During Dietary Supplementation with Fish, Fish Oil and Docosahexaenoic Acid-Rich Oil Among Healthy Young Men*** Vidgren et al., Lipids, 1997;32:697-705 doi: 10.1007/s11745-997-0089-x

29. ***Changes of Erythrocyte Fatty Acids after Supplementation with Highly Concentrated Docosahexaenoic Acid (DHA) in Pediatric Cystic Fibrosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial*** Ayats-Vidal et al., Journal of Clinical Medicine, 2023;12(11):3704 doi: 10.3390/jcm12113704

30. ***Intravenous n-3 Fatty Acid Supplementation and n-3 Fatty Acid Status and Outcome in Critically Ill Elderly Patients Receiving Enteral Nutrition*** Barros et al., Clinical Nutrition, 2013;32(4):599-605 doi: 10.1016/j.clnu.2012.10.016
31. ***Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Improve Cognitive Function in Heat-Stressed Mice by Enhancing Autophagy Through Inhibition of PI3K- AKT-mTOR Pathway Phosphorylation*** Ren et al., Food & Function, 2025;16(5):1931-1946 doi: 10.1039/D4FO04107K
32. ***Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Attenuate MNU-Induced Colorectal Cancer in Rats by Blocking PI3K/AKT/Bcl-2 Signaling*** Huang et al., OncoTargets and Therapy, 2020;13:1953-1965 doi: 10.2147/OTT.S241298
33. ***Endogenous Production of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protects Mice from Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis by Regulating mTOR and Bcl-2/Bax Signaling Pathways*** Shan et al., Experimental Physiology, 2021;106(4):983-993 doi: 10.1113/EP089328
34. ***Docosahexaenoic Acid Induces Cell Death in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Repressing mTOR via AMPK Activation and PI3K/ AKT Inhibition*** Kim et al., BioMed Research International, 2015;2015:239764 doi: 10.1155/2015/239764
35. ***Elevation of n-3/n-6 PUFAs ratio Suppresses mTORC1 and Prevents Colorectal Carcinogenesis Associated with APC Mutation*** Liu et al., Oncotarget, 2016;7(47):76944-76954 doi: 10.18632/oncotarget.12759
36. ***Protective Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Sepsis via the AMPK/mTOR Pathway*** Liu et al., Pharmaceutical Biology, 2023;61(1):306-315 doi: 10.1080/13880209.2023.2168018
37. ***Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protect Peritoneal Mesothelial Cells from Hyperglycolysis and Mesothelial-to-Mesenchymal Transition Through the FFAR4/CaMKKβ/AMPK/mTOR Signaling Pathway*** Zhang et al., International Immunopharmacology, 2024;128:111561 doi: 10.1016/j.intimp.2024.111561
38. ***Docosahexaenoic acid promotes the formation of autophagosomes in MCF-7 breast cancer cells through oxidative stress-induced growth inhibitor 1 mediated activation of AMPK/mTOR pathway*** Tsai et al., Food and Chemical Toxicology, 2021;154:112318 doi: 10.1016/j.fct.2021.112318

***39. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Activate AMP Kinase and Protect the Retina from Ischemic Injury: An In Vitro and In Vivo Study*** Dátilo et al., Experimental Eye Research, 2023;226:109345 doi: 10.1016/j.exer.2022.109345