

**Die Wirkung einer speziellen  
Ernährung  
auf Entzündungsmarker im Blut,  
die Krankheitsaktivität, die HRV, die Lebensqualität und  
die Beweglichkeit von Rheumatikern**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie (Dr. phil.)

vorgelegt

der Philosophischen Fakultät II  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Institut für Sportwissenschaft

von Frau Friederike Feil  
geb. am 23.05.1986 in Tübingen

verteidigt am 23.01.2018

Gutachter:  
Herr Prof. Dr. Kuno Hottenrott  
Priv. Doz. Dr. med. Maik Schwitalle

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	5
1 Problemstellung.....	8
2 Forschungsstand.....	12
2.1 Rheuma: Kriterien, Behandlungsmethoden, Erfolgsaussichten .....	12
2.2 Entzündungen .....	14
2.3 Ernährung und Entzündung.....	16
2.3.1 Entzündungen und glykämische Last (GL).....	17
2.3.2 Entzündungen und Fruktose .....	18
2.3.3 Entzündungen und Darm .....	19
2.3.4 Entzündungssenkung durch entzündungssenkende Fette .....	25
2.3.5 Entzündungssenkung durch mehr hochwertiges Eiweiß .....	31
2.3.6 Entzündungssenkung durch sekundäre Pflanzenstoffe .....	32
2.3.7 Entzündungssenkung durch entzündungssenkende Nährstoffe .....	36
2.4 Das autonome Nervensystem, Rheuma und Ernährung .....	42
2.4.1 Das autonome Nervensystem.....	42
2.4.2 Rheuma und autonomes Nervensystem .....	43
2.4.3 Ernährung und das autonome Nervensystem .....	43
2.5 Determinanten der Lebensqualität von Rheumatikern .....	44
2.5.1 Lebensqualität und Rheuma .....	44
2.5.2 Kraft und Beweglichkeit .....	46
2.5.4 Ernährung .....	46
2.5.5 Autonome Funktion und Lebensqualität .....	47
2.6 Forschungsdefizit.....	47
3 Fragestellung, Hypothesen und Hypothesenüberprüfung.....	49
4 Methodik und Material.....	51
4.1 Probandenrekrutierung .....	51
4.2 Einschlusskriterien .....	51
4.3 Studiendesign .....	52
4.3.1 Ablauf der Studie .....	52
4.3.2 Ablauf der Untersuchungen.....	53
4.3.3 Messungen.....	55
4.3.4 Ernährungsweise .....	57

4.4 Methoden der Standardisierung .....	63
4.5 Statistik .....	63
5 Ergebnisse .....	66
5.1 Analyse der Ausgangssituation .....	66
5.1.1 Anthropometrie, Krankheitsparameter und Lebensqualität .....	66
5.1.2 Analyse der Essgewohnheiten vor Beginn der Studie .....	68
5.1.3 Analyse der Ausgangssituation zur Medikamenteneinnahme .....	69
5.2 Analyse der Compliance .....	69
5.3 Analyse der Veränderung des Essverhaltens .....	70
5.4 Analysen der Veränderung von Gewicht und BMI .....	70
5.5. Analyse der Medikamenteneinnahme .....	71
5.6 Analyse der Veränderung der abhängigen Variablen .....	72
5.6.1 Analyse der abhängigen Variablen (Innersubjektfaktoren) .....	72
5.6.2 Analyse der abhängigen Variablen (Zwischensubjektfaktoren) .....	73
5.7 Analyse der Lebensqualität (SF-36) .....	74
5.8 Analyse der HRV-Parameter .....	78
6 Diskussion .....	80
6.1 Reliabilität der Methoden .....	80
6.1.1 HRV-Messung in Ruhe .....	80
6.1.2 Handkraft & Beweglichkeit .....	80
6.1.3 Lebensqualitäts-Bestimmung anhand des SF-36 .....	82
6.1.4 Bestimmung der Blutwerte .....	83
6.1.5 Bestimmung der Krankheitsaktivität anhand des CDAI .....	84
6.1.6 Bestimmung der Medikamentenaufnahme .....	85
6.2 Diskussion der Ergebnisse .....	85
6.2.1 HRV-Analyse .....	86
6.2.2 Handkraft und Handbeweglichkeit .....	87
6.2.3 SF-36 Lebensqualität .....	88
6.2.4 Blutwerte .....	90
6.2.5 Krankheitsaktivität .....	94
6.2.6 Medikamenteneinnahme .....	95
6.3 Limitationen .....	96
6.3.1 Methodenkritik .....	96

6.3.2 Einschränkende Faktoren .....	96
7 Schlussfolgerung und Ausblick.....	98
8 Zusammenfassung.....	101
Literaturverzeichnis .....	104
Abbildungsverzeichnis .....	127
Tabellenverzeichnis .....	128
Anhang.....	130

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>AGES</b>	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
<b>ALA</b>	Alpha Linolensäure
<b>AMP</b>	Adenosin Monophosphat
<b>ATP</b>	Adenosin Triphosphat
<b>ATI</b>	Amylase Trypsin Inhibitor
<b>ARA</b>	Arachidonsäure
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>C</b>	Kohlenstoff
<b>CDAI</b>	Clinical disease activity ( <i>Fragebogen zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Rheumatiker</i> )
<b>CLA</b>	Conjugated linoleic acid (Konjugierte Linolsäure)
<b>COX</b>	Cyclooxygenase
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>DAS-28</b>	Disease Activity Score-28 ( <i>Fragebogen zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Rheumatiker</i> )
<b>DHA</b>	Docosahexaensäure
<b>DMARDs</b>	Disease modifying anti-rheumatic-drugs
<b>EG</b>	Ernährungsgruppe
<b>EGCG</b>	Epigallocatechingallat
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm, Elektrokardiografie
<b>EMORO</b>	Emotionale Rollenfunktion
<b>EPA</b>	Eicosapentaensäure
<b>EULAR</b>	European League against Rheumatism
<b>FLS</b>	Fibroblast ähnlichen Synoviozyten
<b>F1P</b>	Fruktose 1 Phosphat
<b>g</b>	Gramm
<b>g/kg</b>	Gramm pro Kilogramm
<b>GALT</b>	Darmassoziiertes Immunsystem
<b>GI</b>	Glykämischer Index
<b>GL</b>	Glykämische Last
<b>GLA</b>	Gamma-Linolensäure
<b>GLA-Proteine</b>	Gamma-Carboxyglutaminsäure-Proteine
<b>h</b>	Stunde
<b>H</b>	Hypothese
<b>HAQ</b>	Health-Assessment Questionnaire ( <i>Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes</i> )
<b>HbA1c</b>	Glykohämoglobin
<b>HF</b>	High Frequency
<b>HRV</b>	Herzratenvariabilität
<b>ICC</b>	Intrakorrelationskoeffizient
<b>IL-1</b>	Interleukin-1
<b>IL-6</b>	Interleukin-6

<b>IL-8</b>	Interleukin-8
<b>IL-10</b>	Interleukin-10
<b>IL-12</b>	Interleukin-12
<b>IMP</b>	Ionosin Monophosphat
<b>iNOS</b>	Induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase
<b>kcal</b>	Kilokalorie
<b>KG</b>	Kontrollgruppe
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	Kilogramm pro Quadratmeter
<b>KOFU</b>	Körperliche Funktionsfähigkeit
<b>KORO</b>	Körperliche Rollenfunktion
<b>kSS</b>	Körperliche Summenskala
<b>IkappB</b>	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor
<b>LCFAs</b>	Long chain fatty acids (langkettige Fettsäuren)
<b>LF</b>	Low Frequency
<b>LoA</b>	Limit of Agreement
<b>LOX</b>	Lipooxygenase
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>LS</b>	Linolsäure
<b>LT</b>	Leukotriene
<b>m</b>	Männlich
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mm/h</b>	Millimeter pro Stunde
<b>MCFAs</b>	Medium chain fatty acids (mittelkettige Fettsäuren)
<b>mcg</b>	Microgramm
<b>MCP-1</b>	Monozyten-chemoattraktives Protein-1
<b>mg</b>	Milligramm
<b>mg/kg</b>	Milligramm pro Kilogramm
<b>ml</b>	Milliliter
<b>Mmol/l</b>	Millimol pro Liter
<b>MMP</b>	Matrixmetalloproteinase
<b>ms</b>	Mikrosekunde
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>MUFA</b>	Mono unsaturated fatty acid (einfach ungesättigte Fettsäure)
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl
<b>NAG-1</b>	NSAID-aktiviertes Gen-1
<b>NF-kB</b>	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
<b>ng</b>	Nanogramm
<b>ng/ml</b>	Nanogramm pro Milliliter
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NK-Zelle</b>	Natürliche Killerzelle
<b>NO</b>	Stickstoff
<b>NSAR</b>	Nicht steroidale Anti-Rheumatika

<b>NSAID</b>	Non steroidal anti-inflammatory drug
<b>p</b>	Signifikanz
<b>PG</b>	Prostaglandine
<b>PGE2</b>	Prostaglandin E2
<b>PLA</b>	Phospholipase A
<b>pNN50</b>	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall
<b>PPAR- Rezeptoren</b>	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
<b>PSYC</b>	Psychisches Wohlbefinden
<b>pSS</b>	Psychische Summenskala
<b>PUFA</b>	Mehrfach ungesättigte Fettsäure
<b>p38-MAP</b>	p38-mitogenaktivierte Proteinkinase
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient
<b>RA</b>	Rheumatoide Arthritis
<b>RANKL</b>	Nuclear Factor-kappaB ligand
<b>RMSSD</b>	Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen;
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species (Freie Radikale)
<b>S.</b>	Seite
<b>SCFA</b>	Short chain fatty acids (Kurzketttige Fettsäuren)
<b>SCHM</b>	Körperliche Schmerzen
<b>SD</b>	Standard Deviation (Standardabweichung)
<b>SDAI</b>	Simple disease activity index
<b>SDNN</b>	Standard Deviation of the Averages of NN (Normal Sinus to Normal Sinus) Intervals
<b>SF-36</b>	Short Form 36 (Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Rheumatikern)
<b>SOFU</b>	Soziale Funktionsfähigkeit
<b>t</b>	Zeitpunkt
<b>TNF-alpha</b>	Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha
<b>Treg</b>	Regulatorische T-Zelle
<b>UV-B</b>	Ultraviolettstrahlung B
<b>vgl.</b>	Vergleiche
<b>VITA</b>	Vitalität
<b>VK</b>	Varianzkoeffizient
<b>w</b>	Weiblich
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation
<b>WGA</b>	Wheat Germ Agglutinin

# 1 Problemstellung

## Klassifizierung

Rheuma ist ein Sammelbegriff für eine Vielzahl von verschiedenen Krankheitsbildern, die alle mit großen Schmerzen und einer Einschränkung des Bewegungsapparats verbunden sind. Die Namensgebung und die Klassifizierung von rheumatischen Erkrankungen sind nicht einheitlich geregelt.

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche rheumatische Erkrankung, welche auch chronische Polyarthritis genannt wird. Es handelt sich hierbei um eine systemische Autoimmunerkrankung, bei der im Zentrum der Pathologie eine entzündete Gelenkschleimhaut (Synovialis) steht (Laufer, Gay & Brune, 2002), die mit der Destruktion von Gelenkstrukturen einhergeht. Drei Hauptgründe werden für die Destruktion der Gelenke verantwortlich gemacht: Eine, durch eingewanderte Zellen verursachte Verdickung der Synovialis (synoviale Hyperplasie), eine fehlgeleitete Immunantwort und eine überschießende Entzündungsreaktion (Gay, Gay & Koopman, 1993).

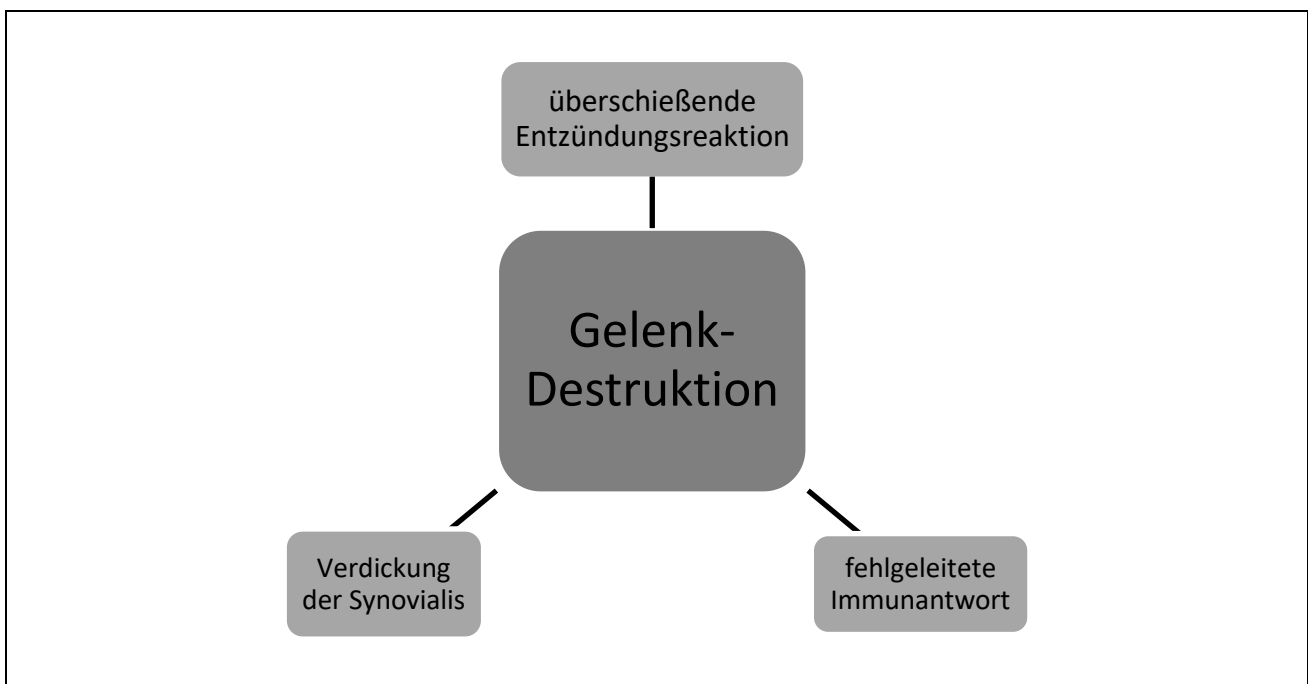


Abbildung 1. Hauptgründe für die Destruktion von Gelenken nach Gay und Koopman (1993)

Typische Symptome einer rheumatoiden Arthritis sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kraftlosigkeit und weitere Entzündungen an Sehenscheiden, Gefäßen und inneren Organen (Zink, Minden & List, 2010). Zu Beginn der Krankheit sind die Patienten häufig durch die Gelenkschwellungen und durch die starken Schmerzen in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Im weiteren Verlauf können weitere Körperfunktionen gestört sein, bedingt durch den Abbau der körpereigenen Strukturen als Folge der erhöhten Entzündungsreaktionen und der fehlgeleiteten Immunantwort. Bei einem Rheumatiker kann jedes Gelenk betroffen



und in seiner Funktion eingeschränkt sein, am häufigsten sind jedoch das Handgelenk, bzw. die Hände und die Finger betroffen (Grassi, De Angelis, Lamanna & Cervini, 1998), so dass bei knapp 80% aller Rheumatiker das Handgelenk in seiner Beweglichkeit eingeschränkt ist (De Smet, 2006).

### *Epidemiologie von Rheuma in Deutschland*

Nach Berechnungen aus dem Jahr 2014 geht man von einer Prävalenz von Rheuma in Deutschland von 0,8% aus. Dies bedeutet, dass in Deutschland mit einer Einwohnerzahl von über 80 Millionen knapp 640.000 Personen an einer rheumatischen Erkrankung leiden (Zink, 2014). Man schätzt die jährliche Rate der Neuerkrankungen auf 0,04%. Dies entspricht 32.000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr (Zink, 2014).

### *Gesundheitliche Relevanz/Kosten für das Gesundheitssystem*

Die verursachten Direktkosten pro Patient stiegen in den letzten zehn Jahren deutlich an, von 4914 Euro pro Jahr auf 8206 Euro für Patienten im Alter von 18-64 Jahren. Bei älteren Menschen ( $\geq 65$  Jahre) stiegen die Direktkosten ebenfalls von 4100 Euro auf 6221 Euro pro Jahr an (Huscher et al., 2015). Zusätzlich zu den direkten Kosten entstehen indirekte Kosten, zum Beispiel durch eine Arbeitsunfähigkeit und durch vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben. Da die indirekten Kosten schwieriger zu berechnen sind, gibt es hier verschiedene Zahlen und Rechenmodelle. So schätzen Neovius, Simard und Askling (2011) die indirekten Kosten auf 9000 Euro pro Patient pro Jahr. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Zahlen von Huscher et al., (2015), die mit ihren Berechnungen auf 9213 Euro pro Jahr kommen. Boonen und Severens (2011) berechnen die indirekten Kosten deutlich höher. Sie schätzen die indirekten Kosten pro Patient jährlich auf über 11.000 Euro, entstehend aus den verursachten Kosten der Krankheitstage und der dadurch resultierenden Reduktion der Produktivität.

Anhand dieser Zahlen kann man deutlich erkennen, dass die Kosten für rheumatische Erkrankungen in Deutschland eine große finanzielle Belastung darstellen. Könnten Rheumatiker durch eine gezielte Ernährungsumstellung die Medikamente reduzieren und damit die Direktkosten mindern sowie gleichzeitig auch durch eine verbesserte Funktionalität krankheitsbedingten Arbeitsausfälle reduzieren, so könnten Milliarden von Euro jährlich eingespart werden.

### *Ätiologie*

Die Ätiologie einer rheumatoiden Arthritis ist nicht eindeutig geklärt. Neben genetischen Faktoren spielt die Lebensweise eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis (Sompayrac, 2012). Wer wenig Sport treibt, sich ungesund ernährt, viel Alkohol trinkt, ein niedriges Bildungsniveau hat oder raucht, für den besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, an Rheuma zu erkranken (Bergstrom, Jacobsson, Nilsson, Wirfalt & Turesson, 2013; Booth, Roberts & Laye, 2012; Oliver & Silman, 2006). Der endgültige Auslöser einer Autoimmunerkrankung (bzw. einer rheumatoiden Arthritis) kann sowohl eine

bakterielle oder eine Virus-infektion sein (Sompayrac, 2012). Veränderungen des hormonellen Milieus, zum Beispiel während einer Schwangerschaft oder durch die Verwendung eines oralen Kontrazeptivums, können solche Autoimmunreaktionen ebenfalls hervorrufen (Oliver & Silman, 2006).

### *Warum könnte Ernährung helfen?*

Schon der berühmte Arzt des Altertums Hippokrates war der Meinung, dass Ernährung eine große Rolle bei Krankheiten spielen kann: „Lass die Nahrung deine Medizin sein und die Medizin deine Nahrung“ (Hippokrates, 370 v. Chr.) gehört zu seinen bekanntesten Aussagen. Über 2000 Jahre später beschäftigt sich insbesondere die Ernährungswissenschaft immer noch mit dem Einfluss der täglichen Ernährung auf den Körper. Das Themengebiet der Endokrinologie zeigt, dass verschiedene Makronährstoffe wie Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße, die Hormonausschüttung im Körper unterschiedlich beeinflussen (Borer, 2013; Horn, 2015). Ein Beispiel ist die verstärkte Ausschüttung des Hormons Insulin nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit, hervorgerufen durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel (Atkinson, Foster-Powell & Brand-Miller, 2008).

Dass Fettsäuren in genau dem Verhältnis in unsere Zellmembranen eingelagert werden, in dem wir sie verzehren (Adam, Fasse & Ditrich, 2009), ist ebenfalls ein Indikator dafür, dass die täglich aufgenommene Nahrung einen großen Einfluss auf den Körper hat. Weitere Studien zeigen den direkten Einfluss von Lebensmitteln bzw. ihren Inhaltsstoffen auf Entzündungsreaktionen im Körper. Sie sind in der Lage, Entzündungspfade zu blockieren oder zu aktivieren (Yoon & Baek, 2005). Wenn Lebensmittel, bzw. spezielle Nährstoffe und Inhaltsstoffe von Lebensmitteln Entzündungsgeschehen im Körper modulieren können, so könnte eine spezielle Nährstoffversorgung mit ausgewählten Lebensmitteln für Rheumatiker deren Krankheitsbild positiv beeinflussen.

### *Ernährung und Rheuma*

Dass die Ernährungsweise einen Einfluss auf rheumatische Symptome hat, glauben zwischen 33% und 75% aller Rheumatiker (Martin, 1998). Schon 23% -- 50% aller Rheumatiker haben versucht, mit einer Ernährungsumstellung ihre Krankheit zu verbessern, (Haugen, Kjeldsen-Kragh, Nordvåg & Førre, 1991; Salminen et al., 2002). Welche Ernährungsweise genau sich positiv bei Rheuma auswirkt, ist allerdings noch nicht geklärt. Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit verschiedenen Ernährungsweisen und deren Einfluss auf Krankheiten, insbesondere Rheuma, beschäftigen. Huang, Devkota, Moscoso, Chang und Leone (2013) argumentieren, dass die neu angenommene westliche Diät mit einem hohen Anteil an stark bearbeiteten Getreideprodukten, Zucker, einem hohen Anteil an pflanzlichen Fetten sowie der geringe Konsum von natürlichen Lebensmitteln ein Grund für die steigende Zahl an Menschen ist, die von Entzündungskrankheiten wie Rheuma betroffen sind. Durch die westlich adaptierte Diät verändert sich die Darmflora, und es kommt zu verstärkten Entzündungsreaktionen im Körper (Huang et al., 2013). Insbesondere bei Rheuma ist der Einfluss verschiedener

Ernährungsweisen auf Entzündungen bekannt. Kjeldsen-Kragh et al., (1991) untersuchten, wie sich ein sieben- bis zehntägiges Fasten und eine daran anschließende drei- bis fünfmonatige vegane Ernährung, gefolgt von einer vegetarischen Diät bei Rheumatikern auswirkt (Kjeldsen-Kragh et al. 1991). Nach 13 Monaten verbesserte sich die Krankheitsaktivität bei fast der Hälfte der Probanden, wobei es auch Patienten gab, die durch die Ernährungsweise keinerlei Verbesserungen der Krankheit erfuhren. Hafström et al. (2001) untersuchten die Auswirkungen einer veganen Diät ohne Gluten auf die Krankheitsaktivität bei Rheumatikern. Knapp 40,9% der Teilnehmer an der veganen Diät reagierten positiv auf die Ernährungsumstellung, und zwar mit einer Verbesserung der ACR20 Kriterien. Entzündungsmarker wie CRP veränderten sich nur bei denjenigen, die positiv auf die Ernährungsumstellung reagierten. Andere Ansätze zur Behandlung von Rheuma befassten sich mit der Eliminierung von Nahrungsmitteln, die bei den Rheumatikern Probleme hervorriefen. In einer placebokontrollierten Studie stellten Darlington, Ramsey und Mansfield (1986) deutliche Verbesserungen und eine starke Reduktion der Symptome fest, wenn Lebensmittel weggelassen wurden, die die Probanden als problematisch empfanden.

In einer Interventionsstudie zeigten Sköldstam, Hagfors und Johansson (2003), dass sich eine mediterrane Diät mit viel Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Bohnen, wenig Fleisch und großen Mengen Fisch positiv auf die Vitalität und die Krankheitsaktivität auswirken kann im Vergleich zu einer westlichen Ernährungsweise.

#### *Forschungsfrage und allgemeine Zielsetzung:*

Zwar wurden schon einige Ernährungsweisen (z.B. vegane, vegetarische Eliminationsernährung) bei Rheumatikern getestet, eine spezielle Ernährung, die so zusammengestellt ist, dass sie über mehrere Wege Entzündungsreaktionen beeinflussen kann, wurde bisher nicht erforscht, obwohl es wissenschaftliche Übersichtsarbeiten gibt, die eine anti-entzündliche Ernährungsweise bei Entzündungskrankheiten wie Rheuma propagieren (McCann, 2007). Die Auswirkung einzelner Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel auf Entzündungsreaktionen ist in der Literatur ebenfalls bekannt. Dennoch gibt es noch keinen umfassenden, wissenschaftlichen Ansatz, der diese Erkenntnisse über die Wirkungsweise verschiedener Lebensmittel und ihrer Inhaltsstoffe zu einer ganzheitlichen Ernährungsweise zusammenfasst und getestet hat. Das Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die Literatur aufzuarbeiten sowie eine Ernährungsweise mit zusätzlichen Nährstoffen zusammenzustellen, die im Körper über verschiedene Wege Einfluss auf Entzündungsreaktionen nehmen kann. Darüber hinaus soll getestet werden, wie sich diese spezielle, ganzheitliche Ernährung mit Nährstoffen auf die Blutwerte von Rheumatikern, die Lebensqualität, die Krankheitsaktivität, die Beweglichkeit, die Kraft und auf das autonome Nervensystem auswirkt.

## 2 Forschungsstand

### 2.1 Rheuma: Kriterien, Behandlungsmethoden, Erfolgsaussichten

#### *Kriterien*

Die rheumatoide Arthritis ist die am häufigsten vorkommende entzündliche Rheumaerkrankung. Laufer et al. (2002, S.5) führten aus, dass es neben entzündlichen Rheumaerkrankungen zwei weitere Hauptgruppen gibt, die degenerativen Rheumaerkrankungen wie zum Beispiel Arthrose und Weichteilrheuma-Erkrankungen.

Zur definitiven Diagnostizierung einer rheumatoiden Arthritis werden die 2010 überarbeiteten ACR/Eular-Kriterien verwendet. Hierfür werden die Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, Serologie, Akut-Phase-Proteine und die Dauer der Symptome erfasst. Erreicht ein Patient eine Mindestpunktzahl von 6, gilt er als Rheumatiker mit einer rheumatoiden Arthritis (vgl. Anhang). Diese Kriterien werden jedoch hauptsächlich in wissenschaftlichen Studien verwendet und spielen im klinischen Alltag eine weniger relevante Rolle (Herold, Conrad & Sack, 2012). Eine rheumatoide Arthritis kann sich sehr unterschiedlich manifestieren, und der Verlauf der Krankheit ist variabel, daher ist es schwierig, mit nur einer Messung die Krankheitsaktivität bei allen Patienten gleichermaßen zu erfassen (Aletaha & Smolen, 2005). Um der Vielfalt der Krankheitsverläufe gerecht zu werden, gibt es verschiedene Indexe bzw. Fragebögen, um die Krankheitsaktivität im klinischen Alltag zu erfassen. Hauptsächlich werden der SDAI sowie der CDAI und der DAS-28 verwendet. Alle diese Indexe beinhalten die Selbsteinschätzung des Patienten in Bezug auf die Krankheit sowie die Analyse der Anzahl der von Schwellungen und Versteifungen betroffenen Gelenke. Blutwerte werden nur im SDAI und im DAS-28 hinzugezogen, nicht jedoch im CDAI. Der CDAI lässt sich daher sofort berechnen, da die Blutwerte nicht erst im Labor ausgewertet werden müssen. Die Einschätzung des Arztes hinsichtlich der Krankheitsaktivität des Patienten wird im CDAI und SDAI in die Berechnung der Gesamtpunktzahl einbezogen. Die Entscheidung, welcher Index verwendet wird, ist den Ärzten überlassen.

#### *Behandlungsmethode*

Es gibt keine Behandlungsmethode, mit der die rheumatoide Arthritis erfolgreich geheilt werden kann. Die schulmedizinische Standardbehandlung versucht durch die Gabe von entzündungssenkenden Medikamenten die Entzündungsreaktionen einzudämmen und so den Schmerz bei den Patienten zu reduzieren und den Angriff auf das betroffene Gewebe zu verlangsamen (Niu & Chen, 2014). Hierbei werden als primäre Strategie sogenannte „nichtsteroidale Anti-Rheumatika“ (NSAR) eingesetzt. Die Wirkungsweise von NSAR beruht auf der Hemmung der Bildung von entzündungsfördernden biochemischen Botenstoffen (z.B. Prostaglandinen und Thromboxinen) über den Cyclooxygenaseweg (Laufer et al.,

2002). Die Langzeit-Einnahme von NSAR ist begleitet von verschiedenen Nebenwirkungen: Es kann zu Nierenproblemen, einer erhöhten Darmdurchlässigkeit und einer Verringerung der Plättchenaggregation des Blutes kommen. Eine weitere Strategie der Schulmedizin, Entzündungen im Körper zu senken, ist die Verordnung von Glukokortikoiden. Glukokortikoide sind nach aktuellem Wissensstand die am stärksten wirkenden entzündungshemmenden Medikamente, die es auf dem Markt gibt. Durch die Einnahme von Glukokortikoiden wird die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen, wie zum Beispiel Interleukin-1, Interleukin-6 oder TNF, reduziert. Das bekannteste eingesetzte Glukokortikoid bei Rheuma ist Prednisolon (Laufer et al., 2002, S. 59ff.). Glukokortikoide haben ebenfalls Nebenwirkungen: Die Eigenproduktion des Hormons Kortisol im Körper reduziert sich, die Proteinsynthese im Körper wird gehemmt, und die Bildung von Osteoblasten sinkt, was langfristig zu Osteoporose führen kann. (Laufer et al., 2002, S. 72ff.)

Als dritte Möglichkeit werden sogenannte Biologicals eingesetzt, das sind Arzneimittel, die durch Biotechnologie hergestellt werden. Biologicals greifen zwar nicht in die Pathogenese ein, können aber das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen. Da Biologicals erst nach ein paar Wochen wirken, werden sie oftmals in der Kombination mit NSAR und Glukokortikoiden eingesetzt. Biologicals haben ebenfalls häufig Nebenwirkungen: Eine erhöhte Darmdurchlässigkeit, Übelkeit und ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen können die Folge der Langzeit-Einnahme von Biologicals sein.

### *Erfolgsaussichten*

Die schulmedizinischen Behandlungsstrategien sind wirksam in der Reduktion von Entzündungsreaktionen und Schmerzen bei den betroffenen Patienten. Die mit der Einnahme dieser Medikamente verbundenen Nebenwirkungen sind jedoch sehr zahlreich. Daher haben schon zwischen 28 und 90% aller Patienten mit rheumatoider Arthritis versucht, die schulmedizinische Behandlung mit alternativen Methoden zu ergänzen oder sogar zu ersetzen (Efthimiou & Kukar, 2010). Akupunktur, pflanzliche Arzneimittel, Vitamine, aber auch die Behandlung mit einem elektromagnetischen Feld sind häufige alternative oder komplementäre Wege, die die Patienten beschreiten. Das Bewusstsein, dass die Ernährungsweise bei Autoimmunerkrankungen wie Rheuma eine Rolle spielt, erhöht sich stetig (Li & Micheletti, 2011; Oliver & Silman, 2006). Doch noch immer ist unklar, wie eine rheumaspezifische Ernährung aussehen sollte. Da die traditionelle schulmedizinische Behandlungsweise das Ziel hat, Entzündungen im Körper zu senken, könnte eine spezielle Ernährungsweise mit demselben Ziel, nämlich Entzündungsreaktionen im Körper zu senken, die traditionelle schulmedizinische Behandlungsweise in ihrer Wirkung unterstützen und langfristig dazu führen, dass weniger Medikamente gebraucht werden und dass der Körper mit weniger Nebenwirkungen konfrontiert wird.

## 2.2 Entzündungen

Eine Entzündungsreaktion ist eine lebenswichtige Reaktion des Körpers auf eindringende Fremdstoffe oder bei Gewebsverletzungen, um den Fremdstoff zu beseitigen oder um die Grundlage für Reparaturvorgänge zu schaffen.

Unmittelbar nach der Verletzung oder dem Eindringen des Fremdstoffes kommt es zu einer Steigerung der Zytokinfreisetzung (Horn, 2015, S. 639). Zytokine sind Botenstoffe, die für die Kommunikation zwischen Immunzellen zuständig sind und dafür sorgen, dass vermehrt Leukozyten an den Ort des Geschehens gelockt werden (Horn, 2015). Die erhöhte Freisetzung von Zytokinen ist überaus wichtig, denn hierdurch werden Blutgefäße erweitert. Dadurch verbessert sich die Blutversorgung am Ort des Geschehens und es können mehr Immunzellen angeschwemmt werden (Chemotaxis). Abgestorbene Zellen, bzw. Fremdstoffe können hierdurch erfolgreich entsorgt und Reparaturvorgänge eingeleitet werden. Ist die Grundlage für Reparaturvorgänge geschaffen und der Fremdkörper entsorgt, werden weitere Zytokine ausgeschüttet, die dann das Signal geben, die Entzündung wieder zu beenden.

Bei einer chronischen Entzündungskrankheit wie der rheumatoiden Arthritis kommt es langfristig zu einem Ungleichgewicht von entzündungsfördernden und entzündungssenkenden Botenstoffen, und die Entzündungsreaktionen werden nicht mehr beendet. Dadurch wandern immer mehr Zellen ins Gewebe, es kommt zu einer Hyperplasie, einer überschießenden Immunantwort, und zu chronischen Entzündungsprozessen, die zur Gelenkdestruktion führen (vgl. Kapitel 1).

### *Zytokine und ihre Bedeutung bei Entzündungsreaktionen*

Zytokine sind lösliche Polypeptide und werden in fünf Hauptgruppen eingeteilt: Interferone, die von virusbefangenen Zellen produziert werden und unspezifisch die Vermehrung von Viren verhindern; Interleukine, die zuständig sind für die Kommunikation zwischen weißen Blutkörperchen; Chemokine, die die Aufgabe haben, Leukozyten an den Ort der Verletzung zu locken; Wachstumsfaktoren, die die Bildung und Freisetzung von Blutzellen aus dem Knochenmark stimulieren; und Tumornekrosefaktoren, die die Sekretion von weiteren Zytokinen steuern und eine wichtige Rolle bei der Regulation des Immunsystems spielen (Horn, 2015).

Die wichtigsten Zytokine bei Entzündungen und zur frühen Abwehr sind Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Durch diese Zytokine werden vermehrt Immunzellen (Leukozyten) an den Ort des Geschehens gelockt. In höheren Konzentrationen haben sie einen systemischen Effekt, wobei sie auch an entzündungsfernen Organen Reaktionen auslösen: Es kommt zu Fieber, einer Steigerung von Akute-Phase-Proteinen und einer erhöhten Freisetzung von Leukozyten aus dem Knochenmark.

Zytokine spielen eine Schlüsselrolle bei Entzündungsreaktionen, da sie in der Lage sind, weitere Entzündungspfade und Entzündungskaskaden zu aktivieren. So wird durch Zytokine zum Beispiel die Arachidonsäurekaskade in Gang gesetzt, indem sie das Enzym Phospholipase A (PLA) stimulieren, das die Freisetzung der

Fettsäure Arachidonsäure (ARA) aus der Zellmembran begünstigt. Aus der ARA werden durch die Enzyme Lipoxygenase (LOX), Cyclooxygenase 1 (COX-1) und Cyclooxygenase 2 (COX-2) Eikosanoide (z.B. Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene) hergestellt, welche ebenfalls in das Entzündungsgeschehen eingreifen. Sie erhöhen die Durchblutung (Vasodilation), was zur bekannten Rötung und Schwellung einer Entzündung führt. Gleichzeitig rufen sie die Schmerzempfindung hervor, indem die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren verstärkt wird. Nicht alle gebildeten Eikosanoide fördern Entzündungen, einige Prostaglandine sind auch in der Lage, durch die Bindung an Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR-Rezeptoren) Entzündungsreaktionen wieder auszuschalten (Laufer et al., 2002, S.31).

Eine weitere Entzündungskaskade, die p38-mitogenaktivierte Proteinkinase (p38-MAPK)-Kaskade wird durch Zytokine in Gang gesetzt. Diese Entzündungskaskade ist insbesondere bei Rheumatikern am Fortschreiten der entzündlichen Prozesse beteiligt (Laufer et al., 2002).

Zusätzlich aktivieren Zytokine die Freisetzung von entzündungsfördernden Proteinen, wie zum Beispiel das Protein NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells), das im Zellkern die Transkription von weiteren proinflammatorischen Proteinen anregt; Zytokine sind in der Lage, Enzyme wie das induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase (iNOS) Enzym zu aktivieren, was zur überschießenden Biosynthese von Stickstoff (NO) und zur Bildung von hoch reaktiven Hydroxyradikalen führt, durch welche die Zelle in der Lage ist, Bakterien und andere Mikroorganismen noch effektiver abzutöten (Horn, 2015, S. 468ff.) Gleichzeitig sind Zytokine in der Lage, sogenannte Matrixmetalloproteinasen (MMPs) zu aktivieren, die den Gelenkknorpel abbauen.

### *Biochemie: Eingriff in das Entzündungsgeschehen*

Da die biochemischen Vorgänge bei einer entzündlichen Erkrankung sehr vielschichtig und komplex sind und sich gegenseitig beeinflussen, sind therapeutische Eingriffe ins Entzündungsgeschehen an vielen verschiedenen Stellen möglich, was sich insbesondere der traditionell schulmedizinische Ansatz zunutze macht. Es gibt Medikamente, die direkt die Ausschüttung von Zytokinen behindern, sogenannte Zytokin-Antagonisten. Ebenso wird versucht, mit Rezeptorantagonisten die Bindung von Zytokinen an Rezeptoren zu reduzieren und damit die Entzündung einzugrenzen. Ebenfalls eingegriffen werden kann über die Blockierung der Schlüssel-Enzyme PLA<sub>2</sub>, COX, LOX oder NOS oder über die Inhibierung von NF- $\kappa$ B, p-38MAPK oder MMPs. Abbildung 2 zeigt mögliche Eingriffe in das Gesundheitsgeschehen nach Laufer (2002, S.18). Die Möglichkeiten sind unzählig und nicht vollständig aufgelistet.

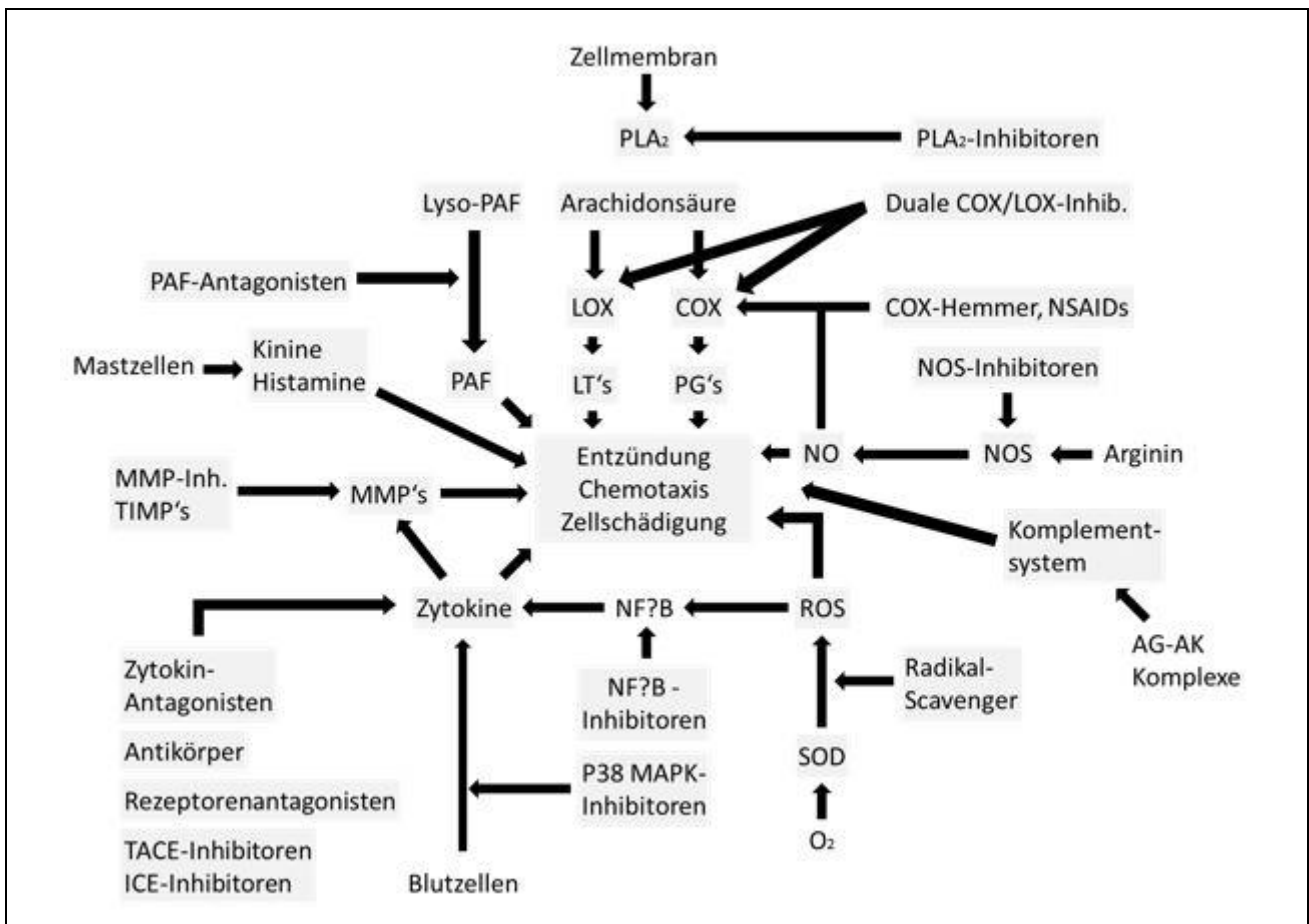


Abbildung 2. Mögliche Eingriffe in das Entzündungsgeschehen im Körper reproduziert nach Laufer et al., (2002, S. 18)

### Nachweis einer Entzündung im Körper

Um eine chronische Entzündung im Körper nachzuweisen, werden im klinischen Alltag Entzündungsparameter im Blut bestimmt: C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkung (BSG) und die Leukozytenanzahl sind die am häufigsten verwendeten Blutparameter im klinischen Alltag. Das Herz reagiert ebenfalls auf Entzündungen. Durch die Messung der Herzratenvariabilität ist es möglich, eine erhöhte Entzündungsreaktion im Körper feststellen (Cooper, McKinley, Seeman, Choo, Lee, & Sloan (2014); Kox, Ramakers, Pompe, van der Hoeven, Hoedemaekers & Pickkers (2011); Lampert, Bremner, Su, Miller, Lee, Cheema, & Vaccarino (2008); Diese Methode wird allerdings im täglichen klinischen Alltag selten angewendet.

### 2.3 Ernährung und Entzündung

Neben Pharmazeutika haben komplementäre, alternative Behandlungsmethoden ein großes Potenzial, Entzündungen im Körper zu senken. Insbesondere die Umsetzung von verschiedenen Ernährungsstrategien und die Aufnahme von speziellen Lebensmitteln und Nährstoffen zeigten in zahlreichen Studien ein hohes Potenzial, die Aktivität von Zytokinen zu reduzieren. Im folgenden Kapitel werden sieben verschiedene Ansätze in der Ernährungswissenschaft erläutert, die das



Potenzial besitzen, Entzündungsreaktionen im Körper zu reduzieren: Die Ernährungsweise mit niedriger glykämischer Last (GL), die Einschränkung des Fruktosekonsums, die Stabilisierung des Darms inklusive der Darmschleimhaut, die Aufnahme von ausbalancierten Fetten, die Aufnahme von qualitativ hochwertigem Eiweiß, die Aufnahme zahlreicher Pflanzenstoffe und die Aufnahme spezieller entzündungssenkender Nährstoffe.

### *2.3.1 Entzündungen und glykämische Last (GL)*

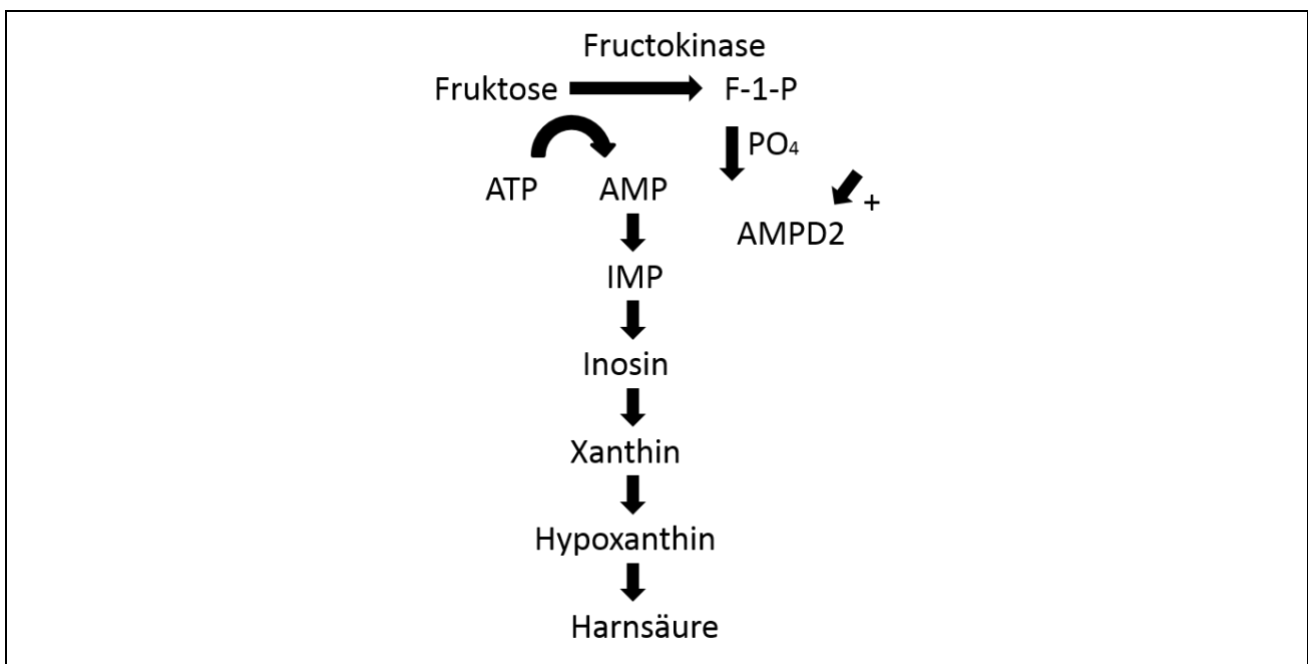
Wie sich die Aufnahme von Lebensmitteln auf den Blutzucker auswirkt, kann durch den glykämischen Index (GI), bzw. durch die glykämische Last (GL) analysiert werden. Der GI gibt an, wie stark der Blutzuckeranstieg durch 50 g Kohlenhydrate eines Lebensmittels im Vergleich zum Wert nach der Aufnahme von 50 g reiner Glukose ist. Im Vergleich dazu gibt die GL an, wie stark der Blutzuckeranstieg nach dem Genuss eines Lebensmittels ist und berücksichtigt die gewöhnlich konsumierten Mengen dieses Lebensmittels. So wird die GL berechnet, indem der GI mit der tatsächlich enthaltenen Kohlenhydratmenge des Lebensmittels multipliziert und durch 100 geteilt wird. Eine GL unter 10 wird als niedrig eingestuft, eine GL von 10-20 gilt als moderat, und alle Lebensmittel mit einer GL über 20 werden als Lebensmittel mit einer hohen GL eingestuft. Einige Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass Menschen, die viele Lebensmittel mit einer hohen GL verzehren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung zahlreicher Krankheiten wie Diabetes, Herzkrankheiten oder Krebs haben, wohingegen eine Ernährungsweise mit Lebensmitteln mit einer niedrigen GL das Risiko für solche Erkrankungen senkt (Foster-Powell, Holt & Brand-Miller, 2002). Mahlzeiten mit einer hohen GL führen zu einem starken Anstieg des Blutzuckerspiegels. Ein sofortiger Anstieg des Blutzuckerspiegels nach einer Mahlzeit erhöht die Bildung von freien Radikalen und entzündungsfördernden Zytokinen (Esposito et al., 2002). Esposito et al. (2002) zeigten, dass bei einer Hyperglykämie, die durch eine Mahlzeit mit einer hohen GL verursacht wurde, sowohl zirkulierendes IL-6 als auch zirkulierendes TNF-alpha deutlich erhöht sind. Bullo et al. (2013), bestätigten die Korrelation zwischen Entzündungsmarkern und einer hohen GL. In einer weiteren Studie zeigten Esposito, Maiorino, Di Palo und Giugliano (2010), dass eine Ernährungsweise mit Lebensmitteln mit niedrigem GI bzw. niedriger GL bei Diabetikern mit einer Reduktion des Glykohämoglobin HbA1c, der Auskunft über den Blutzucker der letzten vier Wochen gibt, verbunden ist. Dies bedeutet, dass durch die Ernährungsweise mit einer niedrigen GL eine Reduktion des Langzeit-Blutzuckers erreicht werden kann und entzündliche Oxidationsreaktionen im Körper eingeschränkt werden.

Die Zusammensetzung einer Mahlzeit kann ebenfalls die GL verändern. Die gleichzeitige Aufnahme von Fett und Eiweiß in Kombination mit Kohlenhydraten reduziert die GL der kohlenhydratreichen Lebensmittel (Hätönen et al., 2011). Es ist jedoch schwierig, anhand der einzelnen Lebensmittel und ihren individuellen GLn die genaue GL der Gesamtmahlzeit einzuschätzen. Folgende Lebensmittel haben

eine sehr hohe glykämische Last, wenn man sie ohne begleitendes Fett oder Eiweiß und in großen Mengen verzehrt: Nudeln, Brot (insbesondere Weißbrot), Reis, Kartoffeln, Müsli, Zucker und die meisten Kuchen (Atkinson et al., 2008; Esposito et al., 2002). Nüsse und kohlenhydratreiche Hülsenfrüchte (Erbsen, Linsen oder Kichererbsen) bedeuten eine deutlich geringe GL für den Körper.

### 2.3.2 Entzündungen und Fruktose

Fruktose ist ein Monosaccharid (Einfachzucker) und ist ebenfalls eine Kohlenhydratquelle. Der Anstieg des Blutzuckerspiegels durch den Konsum von Fruktose ist um über 60% geringer im Vergleich zu Glukose. Deutlich geringer ist auch die Ausschüttung von Insulin nach dem Konsum von Fruktose im Vergleich zu Glukose (Teff et al., 2004). Fruktose hat daher einen sehr niedrigen GI. Trotz des niedrigen GI wird der Konsum von großen Mengen Fruktose mit einem erhöhten Risiko für Krankheiten und Entzündungsreaktionen in Verbindung gebracht (Kolderup & Svihus, 2015). Untersuchungen zeigten, dass schon der Konsum von 0,5 Gramm Fruktose pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag zu einem Anstieg der Harnsäurewerte führt (Kolderup & Svihus, 2015). Zudem führt der Konsum von Fruktose zu einem Anstieg von Triglyceriden im Blut (Teff et al., 2004). Erhöhte Serum-Triglyceridwerte sind ein Risiko für erhöhte Entzündungen (Welty, 2013). Abbildung 3, reproduziert nach Johnson et al. (2013), zeigt die Verstoffwechslung von Fruktose: Fruktose wird in der Leber zu Fruktose-1-Phosphat (F-1-P) umgebaut. Hierdurch wird Adenosintriphosphat (ATP) als Phosphatspender zu Adenosinmonophosphat (AMP) reduziert. Es kommt zu einer rapiden Reduktion von intrazellulären Phosphaten und einem reduzierten Energie(ATP)-Level in der Leber. Die niedrigen intrazellulären Phosphate erhöhen die Aktivität des Enzyms AMPD2, die AMP weiter zu Inosine-Monophosphat (IMP) verstoffwechselt. IMP wird über weitere Schritte zu Harnsäure abgebaut.



Durch erhöhte Harnsäurewerte wird das limitierende Enzym der Fettverbrennung (Enoyl-CoA-Hydratase) blockiert, gleichzeitig erhöht sich der oxidative Stress in den Mitochondrien der Leberzelle, was eine verstärkte Einlagerung von Fetten in die Leber zur Folge hat (Johnson et al., 2013; Lanaspa et al., 2012). Die Einlagerung von Fettsäuren und der mitochondriale, oxidative Stress in der Leber führen langfristig zu einer verschlechterten Glukosekontrolle und können somit eine Insulinresistenz begünstigen. Kusunoki et al. (2015) zeigten, dass die bei Diabetikern vorhandene Insulinresistenz mit einer postprandialen Hyperglykämie verbunden ist. Zusammenfassend bedeutet dies, dass durch Fruktose erhöhte Harnsäurewerte die Einlagerung von Fetten in der Leber begünstigen, was folglich die Glukosekontrolle verschlechtert und schlussendlich ein Risiko für eine postprandiale Hyperglykämie darstellt. Nach Esposito et al. (2002) ist eine postprandiale Hyperglykämie mit einer erhöhten Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen verbunden (vgl. Kapitel 3.1.1) Hinzu kommt, dass die durch den Abbau von Fruktose entstandene Harnsäure von Fettzellen aufgenommen werden kann und es hierdurch zur Bildung von weiteren Zytokinen, wie zum Beispiel von Monozyten-chemoattraktivem Protein-1 (MCP-1) kommen kann (Baldwin et al., 2011). MCP-1 rekrutiert und aktiviert weitere Immunzellen und entfacht weitere Entzündungsreaktionen (Deshmane, Kremlev, Amini & Sawaya, 2009).

Spahić, Hasić, Kiseljaković, Resić und Kulić (2015) zeigten, dass erhöhte Harnsäurewerte nicht nur bei kranken Menschen sondern auch bei gesunden mit erhöhten CRP-Werten im Blut korrelieren, und Wu et al. (2015) fanden eine Korrelation zwischen den Entzündungsmarkern CRP, IL-6, TNF-alpha und Harnsäure. Schon 30 Minuten nach der Aufnahme einer fruktosehaltigen Mahlzeit erhöhen sich die Harnsäurewerte im Blut und bleiben bis zu 24 Stunden lang erhöht (Johnson et al., 2013). Stanhope et al. (2009) bestätigten die Folgen eines erhöhten Fruktosekonsums und zeigten, dass bei übergewichtigen Menschen eine Ernährungsweise, bei der über einen Zeitraum von zehn Wochen 25% des Energiebedarfs durch fruktosehaltige Getränke gedeckt wurde, im Vergleich zu glukosehaltigen Getränken zu einer erhöhten Bildung von Leberfettwerten, einer reduzierten Insulinsensitivität, vermehrtem Bauchfett, erhöhten Harnsäurewerten und zu erhöhten systemischen Entzündungswerten führt. Fruktosehaltige Lebensmittel sind Zucker, Saftgetränke, große Mengen an Obst, insbesondere Trockenobst, ebenso wie Limonaden (Souci, Fachmann & Kraut 2016). Beeren hingegen enthalten deutlich weniger Fruktose bei gleichzeitig hohem Anteil an sekundären Pflanzenstoffen, wie zum Beispiel Anthocyanen, die entzündungssenkend wirken (vgl. Kapitel 2.3.5).

### 2.3.3 Entzündungen und Darm

Der Darm ist das größte Kontaktorgan zwischen Umwelt und Körper. Mit einer Resorptionsfläche von 300-500 m<sup>2</sup> ist eine Hauptaufgabe des Darms die Aufnahme

von Nährstoffen. Der Darm ist ausgekleidet mit einer Darmschleimhaut, die gleichzeitig eine Barriere zwischen Umwelt und Körper darstellt. Die Darmschleimhaut besteht aus Epithelzellen (Enterozyten), den dazugehörigen Kittleisten, durch die die Epithelzellen verbunden sind, einer darüber liegenden Schleimschicht und darin wohnenden Bakterien (wandständige Bakterien). Die Darmschleimhaut sorgt dafür, dass kein Fremdmaterial wie zum Beispiel Antigene und Viren ins Innere des Körpers gelangt. Zur Blutseite hin liegt unter den Darmepithelzellen eine dünne Bindegewebsschicht (Lamina propria), eine schmale Muskelschicht (Lamina muscularis mucosae) und darunter befinden sich das darmassoziierte Immunsystem (GALT) sowie Nervenfasern und Blutgefäße. All diese Komponenten tragen dazu bei, dass die Barrierefunktion des Darms erhalten bleibt (Beckmann & Rüdler, 2000). Ist die Darmschleimhaut beeinträchtigt, so können vermehrt Antigene und Fremdmaterial in die Blutbahnen gelangen und dort Entzündungsreaktionen auslösen (Cordain, Toohey, Smith & Hickey, 2000). Ein enger Zusammenhang besteht zwischen den Entzündungsreaktionen im Darm und Entzündungsreaktionen in den Gelenken, wie sie bei Rheumatikern vorhanden sind (Cordain et al., 2000). Sartor (1989) schätzt, dass bei circa zwei Dritteln aller Rheumatiker eine unterschwellige Darmentzündung vorliegt. Eine Darmentzündung bei Rheumatikern und bei anderen Autoimmunerkrankten korreliert mit einer gestörten Barrierefunktion und einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für Fremdmaterial (Fasano, 2011).

### *Intestinale Mikroflora und die Barrierefunktion*

Insgesamt beherbergt der Darm  $10^{14}$  bis  $10^{15}$  Bakterien, was ein Gesamtgewicht in unserem Körper von bis zu zwei Kilogramm ausmachen kann (Burgerstein, 2012, S. 39). Diese körpereigene Flora (Mikroflora) ist unerlässlich für die vollständige Entwicklung der Darmschleimhaut und die Aufrechterhaltung ihrer Barrierefunktion. Die Mikroflora erfüllt eine Barrierefunktion gegen Fremdkeime, indem sie verhindert, dass sich diese an das Darmepithel anheften können. Gleichzeitig konkurriert die Mikroflora mit Fremdkeimen um Nahrung, und das erschwert deren Vermehrung.

Die Mikroflora ist in der Lage, das Darmmilieu zu beeinflussen: Zur Mikroflora gehörende Bakterienstämme (wie z.B. Laktobakterien und Bifidobakterien) reduzieren über die Produktion von Essig- und Milchsäure den pH-Wert, so dass Krankheitskeime wie z.B. Clostridien keine Chance haben, sich weiter zu entwickeln. Weitere Aufgaben der Mikroflora sind die Entwicklung des darmassoziierten Immunsystems und die Anregung der Darmmotilität. Die Mikroflora deckt 70% des Energiebedarfs der Dickdarmepithelzellen, indem sie aus löslichen Faserstoffen kurzkettige Fettsäuren wie Buttersäure, Propionsäure und Essigsäure bildet (Beckmann & Rüdler, 2000). Diese kurzkettigen Fettsäuren dienen den Dickdarmepithelzellen als Nahrung.

Die Zusammensetzung der wandständigen Bakterien in der Darmschleimhaut wirkt sich auf die Aufrechterhaltung der Integrität der Darmschleimhaut aus und

beeinflusst Entzündungsreaktionen im Körper (Beckmann & Rüdler, 2000; Vitetta, Coulson, Linnane & Butt, 2013). Ein Ansatz, um Entzündungsreaktionen bei Rheumatikern zu reduzieren, ist die Stärkung der Barrierefunktion des Darms.

### *Aufrechterhaltung der Darmintegrität durch Probiotika*

Probiotika sind lebende Organismen, die die Darmpassage überleben und Anheftungspotenzial an der Darmschleimhaut haben. Sie kommen sowohl in Lebensmitteln als auch in speziellen Nährstoffen vor und haben die Eigenschaft, die Gesundheit eines Menschen positiv zu beeinflussen (Vitetta et al., 2013). Probiotika verändern die Zusammensetzung der Darmflora und können die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion des Darms unterstützen.

Rheumatiker besitzen eine veränderte Darmflora (Olhagen, 1987; Vitetta et al., 2013). Sie besitzen weniger Milchsäurebakterien (Laktobakterien) und weniger Bifidobakterien, dafür erhöhte Konzentrationen an Enterokokken, Clostridien, pathologischen Kolibakterien sowie eine erhöhte Konzentration an opportunistischen Bakterien, die sich normalerweise nur in kleinen Mengen im Darm befinden (Vitetta et al., 2013).

Die in geringerer Zahl vorhandenen Milchsäurebakterien können ein weiterer Grund für systemische Entzündungsreaktionen bei Rheumatikern sein, da Milchsäurebakterien eine entzündungssenkende Wirkung besitzen. Milchsäurebakterien sind in der Lage, das Enzym Cyclooxygenase (COX-2), das vermehrt bei Entzündungsreaktionen gebildet wird, zu blockieren und die Translokation von NF- $\kappa$ B in den Zellkern zu reduzieren (Amdekar et al., 2011; So et al., 2008). Zusätzlich werden Milchsäurebakterien für die Aufrechterhaltung der Integrität der Darmschleimhaut benötigt.

Im Rattenversuch konnten Orlando, Linsalata, Notarnicola, Tutino und Russo (2014) durch die Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* die Integrität der Darmschleimhaut wiederherstellen.

Hatakka, Martio, Korpela, Herranen, Poussa, Laasanen, Saxelin, Vaspaatalo, Moilanen, und Korpela (2003) zeigten, dass durch die Gabe von *Lactobacilli rhamnosus* die Anzahl der angeschwollenen und schmerzempfindlichen Gelenke bei Rheumatikern reduziert werden kann und dass sich das subjektive Befinden dieser Patienten verbessert. Was sich durch den Einsatz von Probiotika jedoch nicht verbesserte waren die klinischen Parameter wie CRP, BSG sowie Entzündungszytokine. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Pineda et al. (2011), die die Auswirkung der Stämme *Lactobacillus reuteri* und *Lactobacillus rhamnosus* bei Rheumatikern über einen Zeitraum von drei Monaten untersuchten: Es kam zu keiner Verbesserung der klinischen Entzündungsparameter, wohingegen sich die funktionale Kapazität der Rheumatiker gegenüber den Kontrollpatienten deutlich verbesserte.

Im Gegensatz zu Pineda et al. (2011) und Hatakka et al. (2003), die keine Veränderung der klinischen Parameter beobachteten, konnten Mandel, Eichas und Holmes (2010) durch Supplementierung mit dem Stamm *Bacillus coagulans* nach

60 Tagen eine Senkung des CRP-Wertes feststellen. Auch Alipour et al. (2014) zeigten, dass sich durch die Gabe von Laktobakterien des Stammes Casei die entzündlichen Zytokine IL-10, IL-12, und TNF-alpha bereits nach acht Wochen deutlich reduzierten.

Neben der Reduktion der klinischen Parameter beobachteten Mandel et al. (2010) eine Reduktion von Schmerzen und eine Verbesserung der Fähigkeit, tägliche Aktivitäten durchzuführen, und Alipour et al. (2014) beobachteten eine Reduktion der Anzahl der geschwollenen Gelenke.

Im Rattenmodell kamen So et al. (2008) zu ähnlichen Ergebnissen: Durch die Gabe von *Lactobacillus casei* wurde eine Reduktion von pro-inflammatorischen Zytokinen beobachtet und ein verlangsamtes Fortschreiten der RA erreicht.

Milchsäurebakterien sind enthalten in rohem Sauerkraut, fermentierten Lebensmitteln, gesäuertem Gemüse, Kefir und Rohmilchprodukten. Rohmilchprodukte wie Rohmilchkäse enthalten deutlich mehr Milchsäurebakterien als pasteurisierte Milchprodukte (Bluma & Ciprovica, 2015), da diese nur filtriert und nicht erhitzt werden. Pasteurisierte Milchprodukte enthalten deutlich weniger Milchsäurebakterien, da durch die Pasteurisierung die meisten Bakterien abgetötet werden (Holzapfel, 2004)

#### *Aufrechterhaltung der Darmintegrität durch Präbiotika*

Präbiotische Lebensmittel sind Lebensmittel, die nicht verdaubare Kohlenhydrate enthalten, die durch Darmbakterien fermentiert werden. Präbiotische Lebensmittel fördern dadurch das Wachstum von intestinalen Bakterien (Vitetta et al., 2013). Zu den präbiotischen Substanzen zählen z.B. Hemizellulose, Zellulose, Pektin, Inulin, Lignin, Chitin, Glukosamin, und Oligofruktose. Aus präbiotischen Substanzen können Laktobakterien und Bifidobakterien kurzkettige Fettsäuren wie Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure herstellen, die wiederum die Zellen der Darmschleimhaut nähren (Beckmann & Ruffler, 2000). Inulin und Oligofruktose fördern das Wachstum von Bifido- und Laktobakterien im Darm und reduzieren mukosale Entzündungen und Verletzungen, was gleichzeitig die Ausschüttung von entzündungsfördernden Substanzen wie TNF-alpha reduziert (Guarner, 2005).

Die einzigen bislang bei Rheumatikern erforschten präbiotischen Substanzen sind Glukosamin und die Grünlippmuschel. Diese werden beide durch Milchsäurebakterien fermentiert. Gleichzeitig können Darmzellen mithilfe von Glukosamin schützende Muzine bilden, die zur Bildung der Schleimschicht im Darm benötigt werden (Coulson, Butt, Vecchio, Gramotnev & Vitetta, 2013). Coulson et al. (2013) zeigten, dass die Einnahme von 3000 mg Glukosamin oder Grünlippmuschel über einen Zeitraum von zwölf Wochen die Clostridienkonzentration im Darm reduzierte, was mit einer Entzündungssenkung in Verbindung steht (Coulson, Butt, Vecchio, Gramotnev & Vitetta, 2013).

Präbiotika-Lieferanten sind Gemüse, Obst, Kräuter, Gewürze, Vollkornprodukte und Nüsse (Souci, et al. 2016). Untersuchungen von Li, Hullar, Schwarz und Lampe

(2009) zeigten, dass sich unter den Gemüsesorten besonders Kohlgewächse positiv auf die Darmflora auswirken.

### *Synbiotische Wirkung von Probiotika mit Präbiotika*

Es wird angenommen, dass sich durch die gemeinsame Einnahme von Präbiotika in Kombination mit Probiotika eine synergistische Wirkung erzielen lässt, da Präbiotika die Energiequelle für Milchsäurebakterien und Bifidobakterien darstellen. Die Kombination von Präbiotika mit Probiotika nennt man auch Synbiotika.

In einem Rattenmodell mit osteoarthritischer Erkrankung führte die Gabe von *Lactobacillus casei* in Kombination mit Glukosamin und Kollagenhydrolysat zu einer deutlich stärkeren Reduktion von NF- $\kappa$ B und entzündungsfördernden Zytokinen als die einzelnen Substanzen allein (So et al., 2011). Weitere Literatur über die Wirkung von Synbiotika auf dem Gebiet der rheumatischen Erkrankungen gibt es bislang noch nicht.

### *Störung der Darmintegrität durch Lektine, Glutene und ATIs*

Neben einer veränderten Mikroflora kann ein erhöhter Konsum von Lektinen, Glutenen und Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) die Barrierefunktion des Darms weiter schwächen.

#### *Lektine*

Lektine sind komplexe Glyko-Proteine, die sich an Kohlenhydratstrukturen binden. Sie können auf Stoffwechselforgänge im Körper Einfluss nehmen, indem sie die Zellteilung und die Funktion von Darmepithelzellen (Enterozyten) und Lymphozyten beeinflussen und die Agglutination von Blutkörperchen fördern (Liener, 1986; Liener 1994; Pusztai, 1993). Sie kommen vorwiegend in pflanzlichen Lebensmitteln vor, sind für den Menschen weitgehend ungefährlich und können eine positive Wirkung auf die Gesundheit haben. Doch es gibt auch Lektine, die starke Entzündungsreaktionen im Körper hervorrufen können. Eines der am meisten untersuchten und am weitesten verbreiteten Lektine in unserer Ernährung ist das Lektin WGA (wheat germ agglutinin), das vorwiegend in Weizen vorkommt. In Rattenstudien konnten Sjolander, Magnusson und Latkovic (1986) zeigen, dass sich das Lektin WGA an den Bürstensaum des Darms bindet und zur Zerstörung von einzelnen Darmzotten (Villi) führt. Als Bürstensaum bezeichnet man die Gesamtheit von Villi und Mikrovilli, die sich an der Oberfläche von Epithelzellen befinden. Sie sind für die Nährstoffaufnahme zuständig, die durch die Zerstörung von Darmzotten eingeschränkt wird (Horn, 2015). Durch die verschlechterte Nährstoffaufnahme werden die Epithelzellen (Enterozyten) nicht mehr ausreichend versorgt, was zu einer eingeschränkten Barrierefunktion führt. Der Darm wird durchlässiger für Fremdmaterial. Es kommt zu Entzündungsreaktionen.

#### *Glutene*

Gluten ist ein Eiweißbaustein, der aus den zwei Bausteinen Gliadin und Glutenin besteht. Gliadinpeptide können eine entzündungsfördernde Immunantwort

hervorrufen und die Darmdurchlässigkeit erhöhen. (Drago et. al.,2006; Fasano, 2012). Kittleisten verbinden die Darmepithelzellen miteinander und sorgen für die Integrität der Zellwand. Die Darmdurchlässigkeit wird größer, wenn Gliadin in Kontakt mit der Darmschleimhaut kommt. Durch den erhöhten Gliadinspiegel kommt es vermehrt zur Ausschüttung von Zonulin, einem Eiweiß, das Kittleisten öffnet, wodurch die Darmdurchlässigkeit erhöht wird. Gleichzeitig kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Interleukin-8, es werden vermehrt Immunzellen rekrutiert. Dies wiederum führt dazu, dass Gliadin in die Blutbahnen gelangt, wo es weitere Entzündungsreaktionen im Körper hervorruft (Fasano, 2011).

Die entzündungsfördernde Eigenschaft von Gluten bzw. Gliadin ist nicht beschränkt auf Personen mit Zöliakie (Glutenunverträglichkeit), sondern ist ein physiologischer Vorgang, der auch bei gesunden Menschen vorkommt (Visser, Rozing, Sapone, Lammers & Fasano, 2009).

In der heutigen westlichen Ernährung hat sich der Glutengehalt in Lebensmitteln durch die Züchtung verschiedener Getreidesorten (de Lorgeril & Salen, 2014; van den Broeck et al., 2010) deutlich erhöht. In Brotweizen ist der Glutengehalt deutlich höher (50-65 mg/g) als in Hartweizen (20-25 mg/g), was zu besseren Backeigenschaften von Brotweizen führt (Konic-Ristic et al., 2009).

Glutenfreie Kohlenhydratquellen sind Buchweizen, Hirse, Quinoa und Amaranth. Quinoa und Amaranth enthalten einen hohen Eiweißanteil und besitzen eine geringere GL als andere Kohlenhydratquellen (Foster-Powell et al., 2002).

Eine weitere Alternative, die den Darm weniger belastet, ist Urgetreide wie Emmer und Einkorn. Sie enthalten zwar Gluten, jedoch unterscheidet sich die Struktur dieser Getreidesorten von modernen, gezüchteten Getreidesorten wie modernem Weizen. Urgetreide bestehen aus einer Diploid- und Tetraploid-Struktur, wohingegen der moderne Weizen eine Hexaploid-Struktur besitzt. Das ist ein Grund dafür, dass das Gliadin dieser alten Getreidesorten weniger belastend für den Darm ist (Shewry, 2009; Pizzuti et al., 2006).

#### *ATIs (Amylase Trypsin Inhibitoren)*

Lange lag der Fokus in der Forschung zu entzündungsfördernden Stoffen im Getreide auf Gluten bzw. Gliadin. Erst kürzlich fand man weitere Proteine, die in der Lage sind, Entzündungsreaktionen hervorzurufen: die Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) (Junker et al., 2012). Circa zwei bis vier Prozent der Proteine in Getreide sind ATIs, die eine spezielle Molekülstruktur mit fünf verschiedenen Disulfidbrücken aufweisen und deshalb nicht durch einfache Enzyme im Darm abgebaut werden können. ATIs sind in der Lage, das angeborene Immunsystem zu aktivieren. Es kommt zu einer Hochregulierung von dendritischen Immunzellen und einer erhöhten Ausschüttung von entzündungsfördernden Stoffen. ATIs werden entweder von dendritischen Immunzellen im Darmlumen erkannt oder mit Gluten durch die Darmschleimhaut transportiert. Hier aktivieren sie Makrophagen und andere Immunzellen, indem sie an den TLR-4 Rezeptoren binden (Junker et al., 2012). ATIs sind in einigen Pflanzen und Getreidesorten enthalten und haben vor



allein die Aufgabe, diese vor Parasiten und Fressfeinden zu schützen. Nur die ATIs in glutenhaltigen Getreidesorten erhöhen die Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen. Die Reaktionsfähigkeit von Zellen aufgrund von hohen ATI-Konzentrationen beschränkt sich nicht nur auf den Darm, da ATIs durch die Darmschleimhaut in die Blutbahn gelangen können. Die durch ATIs im Körper hervorgerufene Entzündungsreaktion verläuft proportional zur aufgenommenen ATI-Menge. Humanstudien über eine Ernährungsweise mit wenig ATIs gibt es bislang nicht, da der Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen jahrelang auf Gluten lag. Gleichzeitig geht der Konsum von glutenhaltigem Getreide einher mit der Aufnahme von ATIs, was eine Unterscheidung der Auswirkung von Gluten und ATIs schwierig macht.

In modernen Weizensorten sind sehr hohe Mengen an WGAs, Glutenen und ATIs enthalten (de Punder & Pruimboom, 2013). Urgetreide wie Emmer und Einkorn enthalten circa ein Drittel an entzündungsfördernden ATIs, und Dinkel enthält im Vergleich zum modernen Weizen circa die Hälfte an ATIs (Jossè, 2014; Schuppan, Pickert, Ashfaq-Khan, & Zevallos, 2015;).

#### *Medikamente und die Barrierefunktion des Darms*

Die Störung in der Barrierefunktion des Darms und die dadurch erhöhte Darmdurchlässigkeit bei Rheumatikern können sich durch die Einnahme von entzündungssenkenden Medikamenten verstärken (Bjarnason et al., 1984; Bjarnason et al., 1986; Jenkins, Rooney, Jones, Bienenstock & Goodacre, 1987). Da Rheumatiker häufig eine Vielzahl an Medikamenten einnehmen, erscheint es noch wichtiger, durch eine spezielle, darmgerechte Ernährung die Barrierefunktion des Darms wiederherzustellen.

#### *2.3.4 Entzündungssenkung durch entzündungssenkende Fette*

Fette erfüllen im menschlichen Körper lebenswichtige Funktionen. Sie halten die Zellmembranintegrität aufrecht und nehmen wichtige Funktionen im Stoffwechsel wahr, insbesondere sind sie maßgeblich an der Immunregulation beteiligt (Bayer & Schmidt, 2003). Bei den Fetten unterscheidet man zwischen mehrfach ungesättigten, einfach ungesättigten und gesättigten Fettsäuren. Aus den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Omega 3 und Omega 6) werden Eikosanoide gebildet, die ins Entzündungsgeschehen eingreifen können. Gesättigte Fettsäuren modulieren Entzündungsreaktionen, indem sie die Darmintegrität beeinflussen.

#### *Mehrfach ungesättigte Fettsäuren*

Sowohl ARA, EPA als auch DHA sind Ausgangssubstanzen für die Bildung von Eikosanoiden (Prostaglandine und Leukotrine), die durch die Enzyme COX und LOX synthetisiert werden (Calder, 2011; Wall et al., 2010) und ins Entzündungsgeschehen eingreifen. Die gebildeten Prostaglandine und Leukotrine aus EPA und DHA wirken hierbei vorwiegend entzündungssenkend und besitzen ein nur geringes entzündungsförderndes Potenzial, wohingegen die Prostaglandine

und Leukotriene, die aus ARA gebildet werden, ein starkes entzündungsförderndes Potenzial besitzen. Zusätzlich können aus EPA und DHA Resolvine gebildet werden, die ebenfalls eine anti-entzündliche Wirkung im Körper haben (Calder, 2011). Abbildung 4 zeigt die Synthese der verschiedenen Mediatoren aus den Fettsäuren ARA, EPA und DHA und ihre Wirkung im Entzündungsgeschehen.

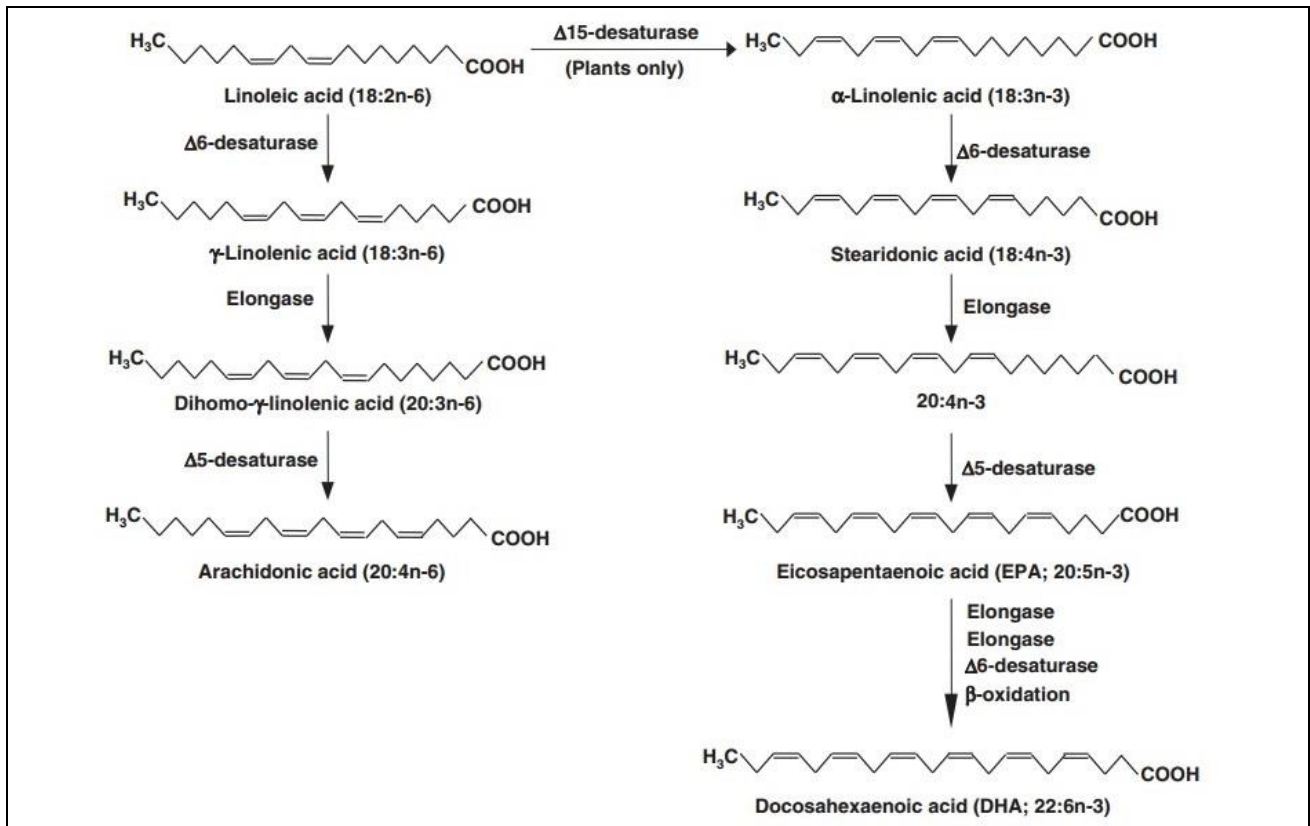


Abbildung 4. Biosynthese von mehrfach ungesättigten Fettsäuren: DHA, ARA, EPA aus Linolsäure und Alpha Linolensäure nach Calder (2011)

Studien zeigen, dass durch eine erhöhte Einnahme von ALA eine erhöhte EPA-Konzentration im Körper erreicht werden kann (Adam, 1986), wohingegen eine hohe LA-Aufnahme zu einer Reduktion von EPA und zu einem ungünstigen ARA: EPA Quotienten führt (Liou, King, Zibrik & Innis, 2007). Da die Fettsäuren aus der Omega 3-Reihe dieselben Enzyme wie die Fettsäuren aus der Omega 6-Reihe zum Umbau benötigen, ist es wichtig, auf eine erhöhte ALA-Aufnahme bei gleichzeitiger Reduktion von LA zu achten, damit der Körper in der Lage ist, vermehrt anti-entzündliche Eikosanoide und Resolvine zu bilden. Die direkte Einnahme von EPA und DHA führt ebenfalls zur Bildung von anti-entzündlichen Eikosanoiden und Resolvinen. Abbildung 5 zeigt die Bildung verschiedener Entzündungsmediatoren aus ARA, EPA und DHA.

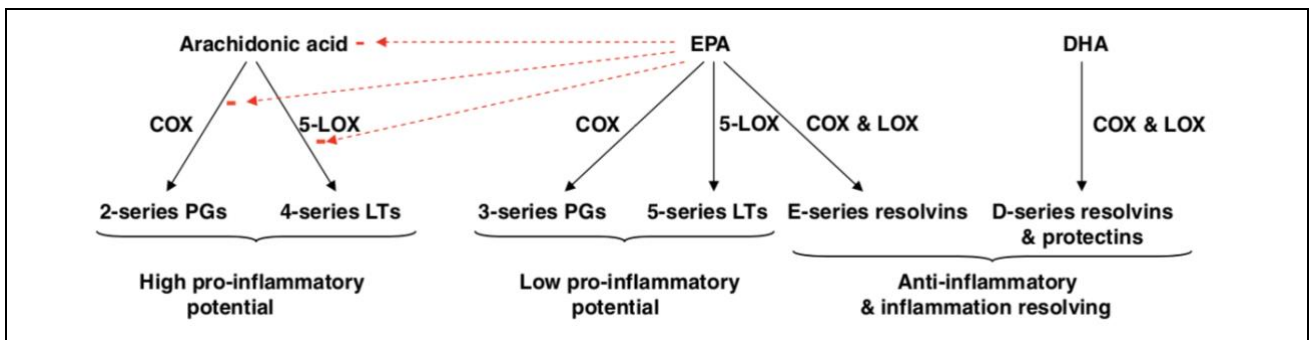


Abbildung 5. Überblick über die Synthese von verschiedenen Entzündungs-Mediatoren aus ARA, EPA und DHA nach Calder (2011)

Tyagi et al. (2012) zeigten in einem Versuch mit rheumatischen Ratten, dass sich durch das Ersetzen von einem Drittel der LA in der Ernährung durch ALA eine entzündungssenkende Wirkung erzielen lässt. Andere Zellstudien und Studien mit Ratten bestätigen die entzündungssenkende Wirkung von ALA (Cheng, Chen, Zhao & Zhang, 2015; Erdinest, Shmueli, Grossman, Ovadia & Solomon, 2012; Poudyal, Panchal, Ward & Brown, 2013; Winnik et al., 2011). Rallidis et al. (2003) bestätigten die antientzündliche Wirkung von ALA in einer Humanstudie. Sie verbesserten durch die Einnahme von ALA Entzündungswerte bei Patienten mit Dyslipidämie. Die direkte Wirksamkeit von ALA bei Rheumatikern ist nicht belegt und umstritten; so konnten Nordström et al. (1995) keine Verbesserung von Entzündungswerten wie CRP oder BSG durch eine Gabe von ALA bei Rheumatikern erzielen. Zusätzlich stellten sie keine merklichen Veränderungen hinsichtlich der Schmerzen und der Gelenksteifigkeit bei diesen Patienten durch die Einnahme von ALA fest.

Die Wirksamkeit von Fischöl beziehungsweise EPA und DHA bei Rheumatikern ist im Gegensatz zu ALA in vielen Studien belegt: Bahadori et al. (2010) zeigten, dass die Gabe von EPA und DHA die Anzahl von geschwollenen Gelenken reduzierte und Kremer et al. (1990) stellten eine Veränderung in der Eikosanoïdbildung fest. Insbesondere Leukotriene reduzierten sich durch die Einnahme von EPA und DHA. Geusens, Wouters, Nijs, Jiang und Dequeker (1994) sowie Caughey, James, Proudman und Cleland (2010) zeigten, dass durch die Gabe von Fischöl, bzw. EPA und DHA, die entzündungssenkende Wirksamkeit von Medikamenten verstärkt werden kann und also durch die Einnahme von EPA und DHA langfristig eine niedrige Dosierung von Medikamenten benötigt wird.

Fisch enthält hohe Konzentrationen an EPA und DHA, Hering enthält unter den Fischen die höchste Konzentration an EPA (2700 mg/100 g), wohingegen Makrele einen sehr hohen Gehalt an DHA enthält (1300 mg/100 g) (Burgerstein, 2012). Pflanzliche Lebensmittel mit hohem ALA-Gehalt sind Leinsamen (17g/100 g), Leinöl (53 g/100 ml), Walnüsse (12 g/100 g), Walnussöl (12 g/100 ml) und Rapsöl (9,6 g/100 ml) (Souci, et al., 2016).

### *Auswirkung von einer erhöhten ARA Aufnahme auf den Körper*

Der ARA-Gehalt in den Zellen kann sich sowohl durch die Einnahme von großen Mengen an LA erhöhen als auch durch die direkte Aufnahme von ARA durch den Konsum von ARA-haltigen tierischen Produkten (Li, Ng, Mann & Sinclair, 1998). Song, Li, Leonard und Horrobin (2003) stellten fest, dass durch eine erhöhte ARA-Aufnahme Entzündungsreaktionen im Körper begünstigt werden. Daher empfehlen Adam et al. (2009) bei Rheumatikern eine Ernährungsweise, die nicht mehr als 50 mg ARA pro Tag enthält. Diese Empfehlungen widersprechen der Tatsache, dass der Körper ARA für eine optimale Gehirnfunktion benötigt. Insbesondere braucht das Gehirn ARA für die Langzeitspeicherung von Information im Gedächtnis (Kiso, 2011). Ein sehr niedriger ARA-Konsum kann daher ungünstige Auswirkungen auf das Gehirn mit sich bringen, was die Entwicklung von Alzheimer begünstigt (Sanchez-Mejia & Mucke, 2010). Bei tierischen Lebensmitteln verändert sich die Zusammensetzung der Fettsäuren abhängig von der Haltungsweise der Tiere und von der aufgenommenen Nahrung des Tieres (Broughton, Rule & Handrich, 2011; Komprda, Zelenka, Fajmonová, Fialová & Kladroba, 2005; Martínez et al., 2010). Durch eine Ernährungsweise des Tieres, die reich an LA ist, erhöht sich der ARA-Gehalt in den Membranen der Tiere. Im Gegensatz dazu führt der Konsum zusätzlicher ALA zu einem Anstieg des EPA-Gehalts in den Membranen der Tiere (Komprda et al., 2005; Nuernberg et al., 2005). Weiter stellten Komprda et al. (2005) fest, dass eine Fütterung der Tiere mit viel Getreide den ARA-Gehalt in den Membranen der Tiere deutlich erhöht. Fleisch von Tieren, die freilaufend aufgewachsen sind, enthält ein günstigeres Omega 3- zu Omega 6-Verhältnis. Es enthält weniger Omega 6-Fettsäuren, deutlich weniger ARA und mehr konjugierte Linolsäure (CLA) (Broughton et al., 2011; Schmid, 2009). CLA wirkt entzündungssenkend, da sie in der Lage ist, entzündungsfördernde Leukotriene zu unterdrücken. Broughton et al. (2011) stellten im Mäuseversuch fest, dass sich die Art des konsumierten Fleisches auf die Prostaglandin 2(PGE2)-Ausschüttung bei den Mäusen auswirkt. Die PGE2-Ausschüttung war deutlich geringer bei den Mäusen, die mit Fleisch von Weidetieren gefüttert wurden im Vergleich zu denen, die mit Fleisch aus Massentierhaltung gefüttert wurden.

### *Gamma-Linolensäure*

Ebenfalls eine Sonderstellung im Entzündungsgeschehen im Körper kommt der Gamma-Linolensäure zu. Obwohl es sich um eine Omega 6-Fettsäure handelt, hat sie ein hohes entzündungssenkendes Potenzial, da sie die Bildung von entzündungssenkenden Eikosanoiden wie z.B. PGE1 verstärkt, gleichzeitig aber die Bildung von entzündungsfördernden Eikosanoiden wie PGE2 unterdrückt (Calder & Yaqoob, 1999). Eine weitere entzündungssenkende Wirkung der Gamma-Linolensäure resultiert aus ihrer Fähigkeit, eine überschießende Aktivierung von T-Lymphozyten zu reduzieren (Williams, Rosenbaum & Zurier, 1996).

Calder und Zurier (2001) beobachteten durch die Einnahme von täglich 2,8 g GLA eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern. GLA ist in

Hanföl, Borretschöl, Johannisbeerkernöl und Nachtkerzenöl enthalten (Burgerstein, 2012).

### *Einfach ungesättigte Fettsäuren*

Einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFAS) besitzen chemisch gesehen nur eine freie Bindung, weshalb sie hitzestabiler sind als mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAS). MUFAS können zwar nicht direkt in Eikosanoide umgebaut werden, sie können aber auf anderem Weg in das Entzündungsgeschehen im Körper eingreifen. Eine erhöhte Aufnahme von MUFAS führt dazu, dass diese vermehrt anstatt der entzündungsfördernden ARA in die Zellmembranen eingebaut werden (Carrillo, Cavia Mdel & Alonso-Torre, 2012).

Bartoli et al. (2000) stellten fest, dass sich durch eine Ernährung reich an MUFAS das ARA:EPA-Verhältnis in den Zellmembranen deutlich verbesserte. Das verbesserte ARA:EPA-Verhältnis führte zu einer reduzierten Bildung von entzündungsfördernden Stoffen wie PGE<sub>2</sub>.

Ein weiterer Weg, auf dem MUFAs neben dem passiven Einbau in Zellmembranen das Entzündungsgeschehen beeinflussen können, ist ihre Fähigkeit, die Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) zu reduzieren (Yaqoob, Newsholme & Calder, 1994). Verlengia et al. (2003) stellten in Zellstudien eine reduzierte Aktivierung von Entzündungsgenen fest und García, García und Hernández (2006) argumentieren, dass es zu einer reduzierten Freisetzung von chemotaktischen entzündungsfördernden Stoffen kommt, die durch die Verbesserung der Fließfähigkeit in den Zellmembranen beeinflusst wird.

In Humanstudien bestätigten Perona, Cabello-Moruno und Ruiz-Gutierrez (2006), dass eine erhöhte Aufnahme von MUFAS zu einem deutlichen Anstieg von MUFAS in den Zellmembranen führte. Sie untersuchten allerdings nicht, wie sich dies auf die Eikosanoidbildung auswirkte. In einer Korrelationsstudie bestätigten Kalogeropoulos et al. (2010), dass eine Ernährungsweise reich an MUFAs mit niedrigeren Entzündungswerten wie CRP und IL-6 im Blut einhergeht. Besonders hohe Konzentrationen an MUFAs findet man in Olivenöl und Palmöl (Souci et al., 2016).

Kremer et al. (1990) verglichen die entzündungssenkende Wirkung von Fischöl und Olivenöl bei Rheumatikern, und obwohl Fischöl ein höheres entzündungssenkendes Potenzial als Olivenöl aufwies, reduzierte auch die Supplementierung mit Olivenöl die Produktion des entzündungsfördernden IL-1 um knapp 38,5%.

### *Entzündungssenkende Wirkung von gesättigten Fettsäuren*

Gesättigte Fettsäuren greifen auf andere Weise als MUFAS ins Entzündungsgeschehen ein: Sie beeinflussen die Funktion von Leukozyten und die Produktion von Zytokinen, Eikosanoiden und Chemokinen. Bei den gesättigten Fettsäuren unterscheidet man kurzkettige Fettsäuren mit bis zu vier Kohlenstoff(C)-Atomen, mittelkettige Fettsäuren mit sechs bis zwölf C-Atomen und langkettige Fettsäuren mit über zwölf C-Atomen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Anzahl der Kohlenstoffatome zur Klassifizierung von gesättigten Fettsäuren nach Burgerstein (2012, S. 57)

Gesättigte Fettsäuren	Anzahl der Kohlenstoffatome
Kurzkettige Fettsäuren (SCFA)	≤ 4
Mittelkettige Fettsäuren (MCFA)	6 -12
Langkettige Fettsäuren (LCFA)	>12

Propionsäure, Buttersäure und Essigsäure zählen zu den kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs). Diese werden vom Darm bzw. von den darin lebenden Darmbakterien zum Teil selbst hergestellt. Insbesondere die SCFAs greifen auf vielen Wegen in das Entzündungsgeschehen im Körper ein. Sie stimulieren die Migration von Leukozyten zum jeweiligen Ort des Entzündungsgeschehens, fördern die Expression von Anhaftungs-Molekülen und modulieren die Produktion und Ausschüttung von Chemokinen. Zusätzlich reduzieren SCFAs in Zellstudien die Bildung von Entzündungsmediatoren wie TNF-alpha, IL-6 oder induzierbares NOS (Vinolo, Rodrigues, Nachbar & Curi, 2011).

Die Wirksamkeit von SCFAs zur Modulierung von Entzündungsreaktionen wurde in einigen Studien untersucht. Durch die Gabe der SCFA Buttersäure verbesserten sich im Rattenmodell mit Darmerkrankungen Entzündungsreaktionen innerhalb von zwei Wochen (Scheppach et al., 1992). In einem weiteren Experiment mit Mäusen zeigten Vieira et al. (2012), dass sich durch die Gabe von Buttersäure Verletzungen der Darmschleimhaut des Dünndarms verbesserten und gleichzeitig die Konzentration von anti-entzündlichem Interleukin-10 gesteigert wurde.

Fukae et al. (2005) stellten in einer Zellstudie mit rheumatoider Arthritis ebenfalls eine anti-entzündliche Wirkung von Buttersäure fest: Diese wirkte sich durch die Reduktion von TNF-alpha positiv auf das Entzündungsgeschehen aus.

Zu den Hauptvertretern der MCFAs zählen Caprylsäure, Caprinsäure und Laurinsäure. In einem Versuch mit Ratten zeigten Kono et al. (2003), dass das Fortschreiten einer Darmdurchlässigkeit durch die Gabe von MCFAs reduziert werden kann.

Zentek et al. (2011) zeigten, dass sich bei jungen Schweinen die Gabe von MCFAs positiv auf die Zusammensetzung der Darmflora auswirkte und dass dies zu einer niedrigeren Sterberate bei neugeborenen Schweinen führte. Carlson et al. (2015) zeigten, dass Entzündungsreaktionen bei Mäusen deutlich geringer ausfielen, wenn diese mit Kokosnussöl, das MCFAs enthält, oder mit reinen MCFAs gefüttert wurden. Auch Papada, Kaliora, Gioxari, Papalois und Forbes (2014) zeigten im Rattenmodell, dass die Fütterung von MCFAs zu einer Reduktion von IL-6 sowie IL-8 bei Darmerkrankungen führt. In einer Zellstudie zeigten Hecker et al. (2014), dass sich bei chronischer Sepsis, einer Krankheit mit systemischen Entzündungsreaktionen, durch die Inkubation mit SCFAs und MCFAs die mitochondriale Respiration verbesserte und Entzündungsreaktionen abgeschwächt wurden.

Langkettige Fettsäuren (LCFAs) sind weniger gut untersucht in Bezug auf ihre Auswirkung im Entzündungsgeschehen. Papada et al. (2014) verglichen die entzündungssenkende Wirkung von MCFAs und LCFAs und stellten fest, dass die entzündungssenkende Wirkung von LCFAs geringer ausfiel als von MCFAs. Dennoch konnten sie im Rattenmodell beobachten, dass eine LCFA-reiche Ernährungsweise ebenfalls dazu führte, dass sich die Anzahl von Adhäsionsmolekülen an den Zellen reduzierte.

Die meisten gesättigten Fettsäuren kommen in tierischen Lebensmitteln vor. Besonders Milchprodukte enthalten viele SCFAs und MCFAs. Ein pflanzliches Öl, das aus einem hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren besteht, ist Kokosöl, dessen Hauptbestandteil Laurinsäure ist. Kakao enthält hohe Konzentrationen an gesättigten Fettsäuren, insbesondere an Stearinsäure (Souci et al., 2016).

### *2.3.5 Entzündungssenkung durch mehr hochwertiges Eiweiß*

Systemische Entzündungen, wie sie bei Rheumatikern vorliegen, führen zu einem erhöhten Eiweißabbau im Körper (Guadagni & Biolo, 2009; Rall et al., 1996). Es kommt zu einem verstärkten Abbau von fettfreier Masse wie Gelenken und Muskeln. Der Verlust ist proportional zur Stärke der Entzündungsreaktion (Roubenoff, 2009). Die Erhaltung einer gesunden Skelettmuskulatur ist anzustreben, da die Skelettmuskulatur in der Lage ist, Botenstoffe, sogenannte Myokine, auszuschütten, um Entzündungsreaktionen zu reduzieren (Pedersen & Febbraio, 2012). Zusätzlich begünstigt ein erhöhter Muskelabbau durch eine reduzierte Insulinsensitivität und eine daraus resultierende schlechtere Blutzuckerkontrolle weitere Entzündungsreaktionen im Körper.

Nach Guadagni et al. (2009) haben Rheumatiker einen höheren Eiweißbedarf als gesunde Menschen, wenn es darum geht, dem Abbau von fettfreier Masse entgegenzuwirken und dadurch Entzündungsreaktionen, die durch den Abbau von fettfreier Masse verschlimmert werden, vorzubeugen. Weickert (2012) bestätigte die Annahme von Guadagni und zeigte, dass eine erhöhte Aufnahme an Protein die Insulinsensitivität verbessert. Während die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) täglich einen Eiweißbedarf von 0,8 g/kg Körpergewicht propagiert, empfehlen Guadagni et al. (2009) eine deutlich höhere Eiweißzufuhr von mindestens 1,5 g/kg Körpergewicht für Erkrankte mit Entzündungsreaktionen. Es gibt keine Humanstudien mit Rheumatikern zur Fragestellung, ob und wie sich eine erhöhte Eiweißaufnahme bei Rheumatikern auswirkt. Die folgende Tabelle zeigt den Eiweißgehalt von häufig konsumierten Lebensmitteln nach Souci et al. (2016).

Tabelle 2. Eiweißgehalt von häufig konsumierten Lebensmitteln pro 100 g nach Souci et al. (2016)

Lebensmittel	Eiweißgehalt/100 g
Joghurt 3,5%	3,8
Erbsen gekocht	5,6
Linsen gekocht	7,4
Hüttenkäse	12
Quark 20%	12,2
Eier	12,5
Walnüsse	17
Hering	18,1
Lachs	19,9
Rindfleischfilet	21,2
Mandeln	22,1
Hähnchenbrust	22,2
Camembertkäse 45%	22,6
Sonnenblumenkerne	26,5
Emmentaler 45%	28,4
pro Ei	6-8

### 2.3.6 Entzündungssenkung durch sekundäre Pflanzenstoffe

Sekundäre Pflanzenstoffe bestehen aus zahlreichen unterschiedlichen chemischen Verbindungen. Im Gegensatz zu primären Pflanzenstoffen (Kohlenhydrate, Proteine und Fett) liefern sekundäre Pflanzenstoffe keine Energie. Sekundäre Pflanzenstoffe wirken pharmakologisch und werden von der Pflanze als Abwehrstoffe gegen Schädlinge und Krankheiten gebildet. Obwohl diese nur in geringen Mengen in der Pflanze vorkommen, besitzen sekundäre Pflanzenstoffe wie Polyphenole, Glucosinolate und Sulfide ein hohes entzündungssenkendes Potenzial (Watzl, 2005, S. 22f.).

#### *Polyphenole*

Polyphenole kommen in allen Pflanzen vor und lassen sich in mehrere Hauptgruppen einteilen, die alle auf der Struktur des Phenols basieren: Phenole, Phenolsäure, Lignane, Lignine, Flavonoide, Isoflavonoide, Cumarine und Hydroxyzimtsäure.

Polyphenole können Entzündungen über mehrere Wege modulieren und beeinflussen. Sie greifen in das Entzündungsgeschehen im Körper ein durch die Blockierung des ARA-Pfades und über ARA-unabhängige Entzündungspfade (Yoon & Baek, 2005).

Polyphenole und die Blockierung von ARA-abhängigen Entzündungspfaden

Polyphenole können die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen aus ARA reduzieren, indem sie die Enzyme COX und LOX blockieren (Yoon & Baek, 2005).



Gleichzeitig behindern Polyphenole die Freisetzung von ARA aus der Zellmembran über die Blockierung des Enzyms PLA2.

In Entzündungsreaktionen kommt es zu einer Überexpression von PLA2, wodurch vermehrt ARA freigesetzt wird (vgl. Kapitel 2.2). Da die Blockierung von PLA2 mit den Enzymen COX und LOX in Zusammenhang steht, kann eine Blockierung von PLA2 gleichzeitig zur Blockierung der Enzyme COX oder LOX führen (Yoon & Baek, 2005).

#### *Polyphenole und ARA-unabhängige Entzündungsregulation (PPARs, iNOS, NF-kB NAG-1)*

Polyphenole wie Genistein und Epigallocatechingallat (EGCG) können durch die Bindung an Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) Entzündungsreaktionen modulieren, da hierdurch die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen blockiert wird und weitere Entzündungspfade wie NF-kB und COX-2 beeinflusst werden (Yoon & Baek, 2005).

Neben der Bindung von Polyphenolen an PPAR führt eine reduzierte Bildung von Stickstoff (NO) durch das Enzym induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) zur Modulation von NF-kB. Durch eine langanhaltende Aktivierung von iNOS kommt es zu einer überschießenden Produktion an Stickstoff (NO) im Körper, der zu hoch reaktivem Peroxynitrit umgebaut wird und hierdurch über die Aktivierung NF-kB entzündungsfördernde Zytokine wie IL-6, IL-8, TNF-alpha erhöht. Polyphenole führen zu einer reduzierten Bildung von NO durch iNOS.

Ein weiterer wichtiger ARA-unabhängiger Pfad, der durch Polyphenole beeinflusst wird, ist der NAG-1-Pfad (NSAID-aktiviertes Gen-1). Die Erhöhung von NAG-1 durch Polyphenole führt zur Reduktion des Entzündungsproteins TNF-alpha.

#### *Entzündungssenkende Wirkung von spezifischen Polyphenolen auf Zellebene*

Die Wirkungsweise einzelner Polyphenole auf Zellebene wurde von unterschiedlichen Forschern untersucht und teils in Zusammenfassungen aufgearbeitet. Ein sehr gut untersuchtes Polyphenol ist das Polyphenol EGCG, das die Bildung von PGE2 reduziert und die Ausschüttung von überschüssigem NO verringert durch die Blockierung von iNOS und COX-2 (Ahmed, 2010). Lee und Kim (2010) untersuchten in ihrer Studie gleich mehrere Polyphenole und stellten fest, dass alle in der Lage waren, über eine Blockierung von COX-2 ins Entzündungsgeschehen einzugreifen. Die stärkste hemmende Wirkung auf COX-2 besaßen hierbei die Pflanzenstoffe Luteolin, Kaempferol, Hesperetin und Naringin, wohingegen Quercetin und Luteolin die stärkste hemmende Wirkung auf das Enzym LOX besaßen. In einer weiteren Studie bestätigten Chuang et al. (2010) die entzündungssenkende Eigenschaft von Quercetin, das über eine verringerte TNF-alpha Stimulation die Aktivität von NF-kB reduzierte. Peng, Wei und Lau (2000) zeigten in ihrer Studie, dass das Polyphenol Pycnogenol, gewonnen aus der französischen Meereskiefer, auf gleichem Weg wie Quercetin über eine reduzierte TNF-alpha Stimulation in der Lage ist, die NF-kB-Aktivität zu reduzieren.

### *Entzündungssenkende Wirkung von Polyphenolen in vivo*

Während die Wirkungsweise der Pflanzenstoffe auf Zellebene sehr gut untersucht wurde, ist die Studienlage für die Wirkungsweise im menschlichen Körper weniger umfassend und weniger eindeutig. Insbesondere Studien über die Wirkungsweise von Pflanzenstoffen bei Rheumatikern fehlen fast gänzlich.

Chandran und Goel (2012) zeigten in ihrer Pilotstudie mit Patienten mit rheumatoider Arthritis, dass die Einnahme von 500 mg Curcumin über einen Zeitraum von acht Wochen zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität, gemessen anhand des DAS-28 (Disease Activity Score) führt und hierbei effektiver ist als die Einnahme von 50 mg Diclofenac. Eine andere Studie mit Rheumatikern untersuchte die Veränderung von klinischen Entzündungsparametern im Blut unter der Einnahme von 500 mg Quercetin. Nach acht Wochen stellte sich keine Veränderung ein (Javadi et al., 2014).

Weitere Untersuchungen bei Entzündungskrankheiten, nicht jedoch bei der rheumatoiden Arthritis, zeigten, dass bei Typ 2-Diabetikern die Einnahme von Resveratrol die Insulinsensitivität verbessert (Brasnyo et al., 2011) und Belcaro et al. (2008) beobachteten bei Patienten mit Arthrose eine Senkung von CRP durch die Gabe von Pycnogenol.

Besser als die spezifische Wirkung einzelner Polyphenole ist die Gesamtwirkung einer polyphenolreichen Ernährung erforscht. Chun, Chung, Claycombe und Song (2008) belegten in ihrer Auswertung der NHANES (National Health and nutrition examination survey) von über 8335 Erwachsenen, dass eine erhöhte Aufnahme von Flavonoiden mit deutlich geringeren CRP-Werten assoziiert war.

Um genauere Aussagen zu treffen, ob und auf welche Weise sich die Einnahme von Polyphenolen auf Entzündungen bei Rheumatikern und bei anderen Autoimmunerkrankungen auswirkt, bedarf es weiterer Humanstudien. Das entzündungssenkende Potenzial dieser Polyphenole, das in Zellstudien belegt ist, könnte in der Zukunft bei der Heilung von Immunerkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

Besonders reich an Polyphenolen sind Roséwein, dunkle Beeren, Gewürze, Kräuter, Kakao sowie einige Nussarten, verschiedene Gemüsesorten und Samen (Leinsamen), die zwischen 100 und 15.000 mg Polyphenole pro 100 g, bzw. 100 ml enthalten (Perez-Jimenez, Neveu, Vos & Scalbert, 2010).

In der westlichen Ernährung kommen besonders die Hydroxyzimtsäure, Kaffeesäure und die Ferulasäure in großen Mengen vor. Auch das Flavonoid Quercetin, die Phenolsäure Ellagsäure und Anthocyane werden regelmäßig konsumiert. Kaffeesäure befindet sich in Kaffee (7 mg/Tasse), hohe Konzentrationen an Quercetin befinden sich in Zwiebeln (347 mg/kg), Grünkohl (110 mg/kg) und Äpfeln (36 mg/kg). Ellagsäure ist enthalten in Walnüssen (7400 mg/kg), Pekannüssen (1980 mg/kg), Brombeeren (2010 mg/kg) und Himbeeren (1240 mg/kg). Anthozyane befinden sich in schwarzen Johannisbeeren (2500 mg/kg) Kirschen (1000-4500 mg/kg), Himbeeren, Brombeeren und Heidelbeeren (100-3250 mg/kg) (Watzl, 2005).

### *Glucosinolate*

Glucosinolate sind sekundäre Pflanzenstoffe, die vorwiegend in Kreuzblütlern (Senf, Meerrettich, Brokkoli, Rettich und Kohlgewächse) zu finden sind. Die entzündungssenkende Wirkung von Glucosinolaten entfaltet sich erst durch ihre Abbauprodukte Isothiozyanat, Thiozyanate und Indole (Watzl, 2005). In einer Zellstudie konnte gezeigt werden, dass das meist untersuchte Isothiozyanat Sulforaphan, das in großen Konzentrationen in Brokkoli enthalten ist, in rheumatoiden T-Zellen eine synoviale Hyperplasie verhindert und die Produktion von TNF-alpha und IL-17 deutlich reduziert (Kong et al., 2010). In einer weiteren Zellstudie zeigten Choi, Lee, Lee, Sung und Yoo (2014) dass Sulforaphane die Expression von COX-2, die Produktion von PGE2 und die Aktivierung von NF-kB durch IL-1 reduzieren. Humanstudien oder Tierstudien wurden dazu bisher nicht durchgeführt.

### *Sulfide*

Die schwefelhaltigen Inhaltsstoffe (Sulfide) gehören ebenfalls zu den sekundären Pflanzenstoffen. Besonders gut auf ihre Wirkungsweise untersucht sind die Sulfide Allicin und Ajoen, die in hohen Konzentrationen in Zwiebeln, Knoblauch, Schnittlauch, Schalotten und Lauch enthalten sind. Kohlgewächse enthalten große Konzentrationen von Sulfidverbindungen der Form Allyl-L-Cysteinsulfoxid.

Sulfide hemmen wie andere Polyphenole die Enzyme des COX- bzw. LOX-Systems (Watzl, 2005). Ein weiterer bestätigter Wirkmechanismus von Allicin ist die Hemmung des Abbaus des Eiweißes IkappaB (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor). IkappaB blockiert die Aktivierung von NF-kB (Lang et al., 2004).

Im Mäusemodell konnten durch die Gabe von Allicin (200 mg/kg) bei der rheumatoiden Arthritis-Erkrankung Spondylitis Ankylosans die typischen klinischen Entzündungsmarker (IL-6, IL-8 und TNF-alpha) reduziert werden (Gu, Wu & Fu, 2013). Weitere In-vivo-Studien gibt es nicht.

Jede Pflanze hat ihr eigenes, spezifisches Profil an sekundären Pflanzenstoffen. So enthält eine Pflanze mehrere hundert verschiedene sekundäre Pflanzenstoffe. Knoblauch und Zwiebeln enthalten nicht nur eine Vielzahl an Polyphenolen, sondern gleichzeitig auch Sulfide und Glucosinolate. Eine synergistische Wirkung dieser sekundären Pflanzenstoffe ist bislang nicht erforscht. Die bestehende Forschung beschäftigte sich vorwiegend mit einzelnen Substanzen und ihrer spezifischen Wirkung.

Eine Sonderstellung unter den Pflanzen nehmen Sprossen ein. Sprossen enthalten eine Vielzahl an sekundären Pflanzenstoffen sowie große Mengen an Mineralien und Vitaminen, die sich durch den Keimprozess deutlich erhöht haben. Gleichzeitig werden Mineralien frei, welche im Samen gebunden waren und so besser vom Körper verwertet werden können. Gleichzeitig führt der hohe Gehalt an Enzymen in Sprossen zu einer besseren Verwertbarkeit der Nährstoffe in Sprossen (Nöcker, 2012).

Die Wirkung einzelner Sprossensorten auf Entzündungsreaktionen ist nicht nur in vitro belegt, sondern auch in In-vivo-Studien gut untersucht.

Die Fütterung mit 25 mg/kg Körpergewicht eines Alfalfa-Sprossen-Extrakts bei Mäusen führte zu einer deutlich geringeren Ausschüttung von TNF-alpha, IL-6 und IL-1 nach einer induzierten Entzündung durch Lipopolysaccharide (LPS). Gleichzeitig war die Überlebensrate der mit Sprossenextrakt gefütterten Mäuse deutlich höher (Hong, Chao, Chen & Lin, 2009). In einer weiteren Mäusestudie mit kollageninduzierter rheumatoider Arthritis führte die Gabe von Erdnusssprossen zum Rückgang von TNF-alpha, IL-1 $\beta$  und IL-6 (Kim, Chang & Kwak, 2014). Bei gesunden Menschen konnten Medina et al. (2015) zeigen, dass der einmalige Konsum von 30 bzw. 60 g Brokkolisprossen zu sofortigen reduzierten Entzündungsmarkern im Urin führt.

### *2.3.7 Entzündungssenkung durch entzündungssenkende Nährstoffe*

#### *Glucosaminsulfat*

Glucosaminsulfat ist ein Aminozucker und ein wichtiger Baustein von Knorpelstrukturen. Glucosamin besteht aus Glukose und der Aminosäure Glutamin. Es gibt zwar In-vitro-Studien, die eine entzündungssenkende Wirkung von Glucosamin zeigen, die entzündungssenkende Wirkung von Glucosamin in Humanstudien ist jedoch nicht über eine Reduktion von Entzündungsparametern im Blut bestätigt. So stellten Imagawa et al. (2011) und Hua et al. (2007) in Zellstudien eine Reduktion des Entzündungsproteins IL-1 bei arthritischen menschlichen Chondrozyten und Synoviozyten fest, wodurch sich die Bildung von Prostaglandin E2 und NO ebenfalls reduzierte. In einer Humanstudie konnten Nakamura et al. (2007) die entzündungssenkende Wirkung von Glucosamin nicht anhand von Blutwerten belegen. Was sich bei Rheumatikern durch die Einnahme von 1500 mg Glucosamin verbesserte, waren die Schmerzen. Am Ende der zwölf Wochen währenden Intervention waren diese deutlich geringer als zu Beginn der Intervention.

#### *Chondroitin*

Chondroitin besteht chemisch gesehen aus Glucuronsäure- und Galactosamin-Molekülen. Eine entzündungssenkende Wirkung auf Zellebene ist für Chondroitin belegt, indem Chondroitin NF-kB blockiert (Iovu, Dumais & du Souich, 2008). Zusätzlich ist die positive Wirkung von Chondroitin auf Entzündungen bei einer Arthrose-Erkrankung in mehreren Studien belegt (Leeb, Petera & Neumann, 1996; Richy et al. (2003), Wildi et al., 2011). Richy et al. (2003) zeigten in ihrer Metaanalyse, dass durch Chondroitin eine Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit erreicht werden kann, Wildi et al. (2011) beobachteten eine Verlangsamung des Knorpelverlusts und Leeb et al. (1996) erreichten eine Linderung von Schmerzen durch Chondroitin bei arthritischen Erkrankungen. Untersuchungen bei Rheumatikern mit der Monosubstanz Chondroitin gibt es bislang nicht.

### *Synergistische Wirkung: Chondroitin und Glucosamin*

Clegg et al. (2006) zeigten eine deutlich höhere Wirksamkeit von Glucosamin in Kombination mit Chondroitin bei Osteoarthritis im Knie im Vergleich zur Einnahme der individuellen Substanzen. Die erste Gruppe erhielt sechs Monate lang täglich 1500 mg Glucosamin, die zweite täglich 1200 mg Chondroitin und die dritte Gruppe bekam beide Nährstoffe. Bei den ersten beiden Gruppen verbesserten sich die Knieschmerzen bei elf Prozent, bzw. sieben Prozent der Studienteilnehmer nach sechs Monaten. In Gruppe drei verbesserten sich die Knieschmerzen bei einem Viertel der Studienteilnehmer nach der sechsmonatigen Anwendung. Aufgrund ihrer Daten sprechen Clegg et al. (2005) von einer synergistischen Wirkung von Glucosamin und Chondroitin bei osteoarthritischen Erkrankungen. Diese synergistische Wirkung konnten Matsuno et al. (2009) bei Rheumatikern nicht bestätigen. Sie fanden keine Auswirkung der Kombination von Glucosamin, Chondroitin und zusätzlichem Quercetin auf die Symptome bei Rheumatikern.

### *K-Vitamine (Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub>)*

Die K-Vitamine gehören zu den fettlöslichen Vitaminen. Neben ihrer bekannten Aufgabe in der Blutgerinnung spielen sie eine wichtige Rolle bei Entzündungen und Entzündungskrankheiten.

Bei Vitamin K unterscheidet man zwischen Vitamin K<sub>1</sub> (Phylloquinon), das vermehrt in grünem Gemüse vorkommt, und Vitamin K<sub>2</sub> (Menachinon), das vorwiegend durch Bakterien gebildet wird (Conly & Stein, 1992). K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub> unterscheiden sich in der Länge ihrer Seitenkette und in der Anzahl der ungesättigten Bindungen. K<sub>1</sub> wird vorzugsweise direkt in der Leber zur Carboxylierung (Aktivierung) der Blutgerinnungs-GLA-Proteine (Gamma-Carboxyglutaminsäure) verwendet, im Gegensatz zu Vitamin K<sub>2</sub>, das zu extra-hepatischen Geweben und Organen transportiert wird, um dort GLA-Proteine zu carboxylieren (McCann & Ames, 2009). Insgesamt gibt es im Körper 17 GLA-Proteine, die Vitamin K zur Carboxylierung benötigen (Vermeer, 2012). Die für das Entzündungsgeschehen wichtigen GLA-Proteine sind Protein C-Komplex und das Knochenprotein Osteocalcin.

Protein C-Komplex-Proteine befinden sich in der Leber und außerhalb der Leber, wohingegen das zu aktivierende Osteocalcin sich nur außerhalb der Leber, im Knochen, befindet (McCann & Ames, 2009).

Die Aktivierung des Protein C-Komplexes führt zu einer reduzierten Bildung von Zytokinen und Chemokinen. Gleichzeitig wird das entzündungsfördernde Protein Thrombin blockiert und die Aktivität von Gewebefaktor wird reduziert. Gewebefaktor wird bei überschießenden Entzündungen vermehrt gebildet und ist an der Blutgerinnung beteiligt. Über den Schutz der Darmschleimhaut entfaltet Protein C-Komplex eine weitere entzündungssenkende Wirkung (Danese, Vetrano, Zhang, Poplis & Castellino, 2010).

Neben der Aktivierung des Protein C-Komplexes besitzt Vitamin K eine entzündungssenkende Wirkung, indem es in der Lage ist, das extra-hepatische GLA-Knochen-Protein Osteocalcin zu aktivieren. Osteocalcin spielt eine wichtige

Rolle bei der Glukosekontrolle und beim Erhalt der Insulinsensitivität (Lee et al., 2007; Zanatta, Boguszewski, Borba & Kulak, 2014), beides wichtige Bausteine zur Reduktion von Entzündungsreaktionen (vgl. Kapitel 2.3.1).

Binkley et al. (2002) zeigten, dass durch die Gabe von  $K_1$  Osteocalcin carboxyliert wird. Jedoch ist die Carboxylierung abhängig von der Dosierung: 1000 mcg  $K_1$  werden benötigt, um eine maximale Carboxylierung zu erreichen.

Ob sich eine direkte Aufnahme von Vitamin K bei Rheumatikern auswirkt, ist bislang nur in wenigen Studien untersucht worden, und meistens erwies sich nur die Gabe von Vitamin  $K_2$  als wirksam. In Zellstudien zeigte Okamoto (2008), dass  $K_2$  dosisabhängig die Proliferation von rheumatischen fibroblastähnlichen Synoviozyten (FLS) reduzieren kann, wohingegen  $K_1$  keine entzündungssenkende Wirkung besaß. In einer Humanstudie zeigten Morishita, Nagashima, Wauke, Takahashi und Takenouchi (2008), dass die Gabe von  $K_2$  bei Rheumatikern zu einer deutlichen Reduzierung des Zytokins Nuclear Factor-kappaB ligand (RANKL) führt und die Osteoklastenaktivität reduziert wird. RANKL übt eine Schlüsselfunktion in der Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten aus.

Gleichzeitig zeigten Ebina et al. (2012), dass die Gabe von 45 mg  $K_2$  täglich zu einer Reduktion des Entzündungsmarkers CRP bei Rheumatikern führt.

Eine Unterversorgung an Vitamin K ist assoziiert mit erhöhten Entzündungsmarkern (z.B. IL-6) (Shea et al., 2014) im Blut. Welche Menge Vitamin K benötigt wird, um eine Unterversorgung auszuschließen und in welchem Verhältnis Vitamin  $K_1$  und Vitamin  $K_2$  benötigt werden, um Entzündungen im Körper zu reduzieren, ist nicht bekannt. Momentan liegt der europäische Referenzwert nach Doets et al. (2008) zur empfohlenen täglichen Vitamin K-Aufnahme bei 60-80 mcg. Schurgers (2001) ist der Meinung, dass diese momentan empfohlenen Mengen zwar ausreichen, um überlebensnotwendige Blutgerinnungs-GLA-Proteine zu aktivieren, die Menge könnte jedoch zu gering sein, um die extra-hepatischen GLA-Proteine zu aktivieren.

### *Vitamin D*

Vitamin D in der Form von Vitamin  $D_3$  (Cholecalciferol) wird in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet, wenn die Haut in Kontakt mit UV-B-Strahlung kommt. Geringe Mengen an Vitamin  $D_2$  (Ergocalciferol) oder Vitamin  $D_3$  kommen in Lebensmitteln vor. In der Leber wird Vitamin  $D_3$  und  $D_2$  zu 25-Hydroxyvitamin  $D_3$  hydroxyliert. In den Nieren geschieht die Umwandlung zur aktiven Form Calcitriol ( $1,25(OH)_2D_3$ ). Die folgende Abbildung zeigt die Umwandlung von Vitamin  $D_3$  zur aktiven Form nach Jones (1998).

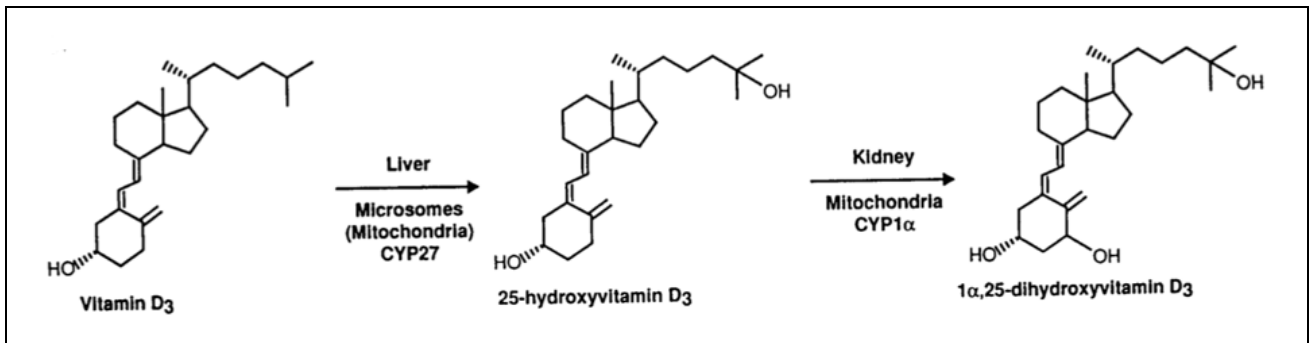


Abbildung 6. Umwandlungsschritte von Vitamin D<sub>3</sub> in die aktive Form (Calcitriol) nach Jones (1998)

Die Umwandlung in die aktive Calcitriol-Form ist eng kontrolliert durch den Plasmagehalt von Calcitriol, was durch eine positive Rückkopplung gesteuert wird. Die Synthese von 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in der Leber ist weniger stark reguliert (Jones, Strugnell & DeLuca, 1998). Die wohl bekannteste Aufgabe von Calcitriol ist die intestinale Absorption von Kalzium und Phosphat. Neben der Aufgabe von Calcitriol in der Kalziumabsorption wächst das Verständnis über die Bedeutung von Calcitriol für das Immunsystem, insbesondere bei Entzündungsreaktionen im Körper. Calcitriol moduliert Entzündungsreaktionen auf mehreren Wegen: Es reduziert die Expression von COX und LOX, die Aktivierung von Signalwegen wie p38MAP und die Aktivität von Transkriptionsfaktoren wie zum Beispiel NF-κB (Wobke, Sorg, & Steinhilber, 2014). Gleichzeitig ist Calcitriol in der Lage, die Anzahl von regulatorischen T-Zellen (T-regs) zu erhöhen und verlängert deren Wirkungszeit (Prietl, Treiber, Pieber & Amrein, 2013). T-reg Zellen unterdrücken pro-inflammatorische Botenstoffe, die von anderen Immunzellen gebildet werden (Prietl et al., 2010).

Der Vitamin D-Status kann durch die Messung des gespeicherten Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> bestimmt werden. Europäische Richtwerte sehen einen Wert von <20 ng/ml als Mangel, Werte zwischen 20 ng/ml - 30 ng/ml als ungenügend, und Konzentrationen von 30-50 ng/ml gelten als adäquat (Pludowski et al., 2013). Schätzungen ergeben, dass die optimalen Hydroxyvitamin D-Werte zwischen 36 ng/ml und 40 ng/ml liegen, damit Vitamin D in der Lage ist, nicht nur die Knochengesundheit aufrecht zu erhalten, sondern auch andere Funktionen auszuüben, wie zum Beispiel die Entzündungsregulierung und die Unterstützung des Immunsystems (Bischoff-Ferrari, Giovannucci, Willett, Dietrich & Dawson-Hughes, 2006).

Einige Untersuchungen zeigen, dass die Mehrheit von Rheumatikern ungenügende 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Werte oder sogar einen Mangel an gespeichertem Vitamin D vorweisen (Grazio et al., 2015; Rossini et al., 2010). Rossini et al. (2010) stellten bei über 1191 Rheumatikern fest, dass 43% der Patienten Werte unter 20 ng/ml aufwiesen. Der Anteil lag noch höher, bei 52%, wenn nur die Patienten analysiert wurden, die nicht zusätzlich Vitamin D<sub>3</sub> ergänzten. Die Krankheitsaktivität von Rheumatikern korreliert mit dem 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Status im Blut (Grazio et al., 2015; Rossini et al., 2010). Gleichzeitig zeigten Raczkiewicz, Kisiel, Kulig & Tlustochowicz (2015), dass Patienten mit niedrigen Werten bei Fragebögen zur

Erfassung der Lebensqualität deutlich schlechtere Punktzahlen erreichten. Brance et al. (2015) stellten fest, je niedriger die 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Werte des Patienten, desto mehr Gelenke waren bei ihnen geschwollen und desto eingeschränkter war ihre Beweglichkeit.

Obwohl Atwa, Balata, Hussein, Abdelrahman und Elminshawy (2013) ebenfalls niedrige 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Werte bei Rheumatikern im Blut vorfanden, bestand keine Korrelation der niedrigen 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Werte mit typischen Entzündungsmarkern wie CRP, TNF-alpha und BSG.

Brance et al. (2015) erreichten durch die zusätzliche Supplementation von Vitamin D bei Rheumatikern mit durchschnittlich 2.200 I. E. pro Tag, abhängig von ihrem Vitamin D-Ausgangswert im Blut, eine Verbesserung der 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Werte und der Krankheitsaktivität. Obwohl ein enger Zusammenhang zwischen niedrigen 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Werten und der Krankheitsaktivität von Rheumatikern besteht, ist unklar, wie hoch eine Supplementierung sein muss, damit die Werte auf ein adäquates Level angehoben werden können, so dass Calcitriol sein volles Potenzial im Körper ausschöpfen kann. Zusätzliche kontrollierte klinische Studien sind nötig, um die Auswirkung einer Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementierung auf die typischen klinischen Entzündungsparameter zu erfassen.

#### *Vitamin A/β-Carotin*

Vitamin A (Retinol, Retinal, Retinylester) gehört zu den fettlöslichen Vitaminen. Im Körper kann β-Carotin nach Bedarf in Vitamin A umgewandelt werden, wobei es Menschen gibt, bei denen diese Umwandlung eingeschränkt ist. Da hohe Mengen von 2-3 g Vitamin A toxisch wirken können, ist die Aufnahme von Carotinoiden vorzuziehen, um den Vitamin A-Bedarf zu decken, da nicht mehr Vitamin A gebildet wird als gebraucht wird (Burgerstein, 2012). Die Retinsäure, ein aktiver Metabolit des Vitamin A-Stoffwechsels, nimmt Einfluss auf Entzündungsreaktionen im Körper, da die Retinsäure eine wichtige Rolle für die Erhaltung der Darmschleimhaut spielt (Horn, 2015). Neben der Ausbildung von dendritischen Zellen in der Darmschleimhaut, der Differenzierung von Lymphozyten und der Regulierung ihrer Immuntoleranz, beeinflusst der Vitamin A-Status die Zusammensetzung der Mikrobiota des Darms (Sirisinha, 2015). Retinoide, zu denen die Retinsäure gehört, spielen zusätzlich eine große Rolle in der Antikörperproduktion, der Phagozytose von Makrophagen und natürlichen Killerzellen. Folglich führt ein Vitamin A-Mangel zu einer Fehlregulierung von Zytokinen und Chemokinen (Spinas et al., 2015). Es wurde festgestellt, dass Rheumatiker häufig einen niedrigen Vitamin A-Status vorweisen (Comstock et al., 1997; Darlington & Stone, 2001). Ob allerdings eine Supplementation von β-Carotin oder Vitamin A eine positive Auswirkung bei Rheuma hat, ist bisher nicht in Studien untersucht worden.

#### *Vitamin B<sub>6</sub>*

Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) wird im Körper umgebaut in die aktive Form Pyridoxal 5-Phosphat (PLP). Es wirkt als Coenzym in mehr als 100 metabolischen Prozessen im Körper (Burgerstein, 2012). Es spielt eine wichtige Rolle im



Entzündungsgeschehen, denn es wird benötigt, um T-Lymphozyten zu aktivieren. Diese Aktivierung funktioniert bei Rheumatikern oftmals suboptimal (Horrobin et al., 1979). Generell verursachen Entzündungen im Körper eine Entleerung des ohnehin geringen Vitamin B<sub>6</sub>-Speichers im Körper, der im direkten Zusammenhang mit der Produktion von TNF-alpha und Entzündungsmarkern wie CRP und der BSG steht (Chiang, Selhub, Bagley, Dallal & Roubenoff, 2005; Friso, Jacques, Wilson, Rosenberg & Selhub, 2001). Chiang et al. (2005) konnten durch die Supplementierung mit 50 mg Pyridoxin über einen Zeitraum von 30 Tagen bei Rheumatikern eine Erhöhung der B<sub>6</sub>-Speicher erreichen, eine Entzündungssenkung wurde jedoch nicht erreicht. Weitere Untersuchungen dazu, wie sich eine Einnahme von Vitamin B<sub>6</sub> über einen längeren Zeitraum bei Rheumatikern und auf das Entzündungsgeschehen auswirkt, sind nötig, um den Nutzen einer Vitamin B<sub>6</sub>-Supplementierung besser einschätzen zu können.

### *Selen*

Selen ist ein essenzielles Spurenelement mit zahlreichen Funktionen im Stoffwechsel. Selen spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem (Burgerstein, 2012; Peretz, Nève & Famaey, 1991). Selen wird sowohl für die Bildung von Antikörpern als auch zur Bildung von natürlichen Killerzellen benötigt. Selen wirkt anti-entzündlich, da es in der Lage ist, den NF-kB-Pfad zu blockieren und dadurch entzündungsfördernde Prostaglandine zu reduzieren (Ryan-Harshman & Aldoori, 2005; Duntas, 2009). Obwohl festgestellt wurde, dass Rheumatiker oftmals ein sehr niedriges Selendepot im Körper haben (Burgerstein, 2012), ist fraglich, ob die alleinige Gabe von Selen zu einer Verbesserung der Krankheitssymptome führt. Durch die Gabe von Selen kann man eine Auffüllung von leeren Selen-Speichern erreichen, wodurch die Produktion von CRP reduziert wird (Duntas, 2009). Peretz et al. (2001) erreichten jedoch keine Verbesserung bei Rheumatikern durch die Gabe von Selen. Die empfohlenen Zufuhrempfehlungen in Europa nach Doets et al. (2008) für Selen liegen zwischen 30 und 70 µg Selen täglich. Die ernährungsmedizinischen Empfehlungen sind deutlich höher bei Entzündungskrankheiten. Eine tägliche Einnahme von 200 - 300 µg Selen wird nach Burgerstein (2012) für eine ernährungsmedizinische Wirkung benötigt.

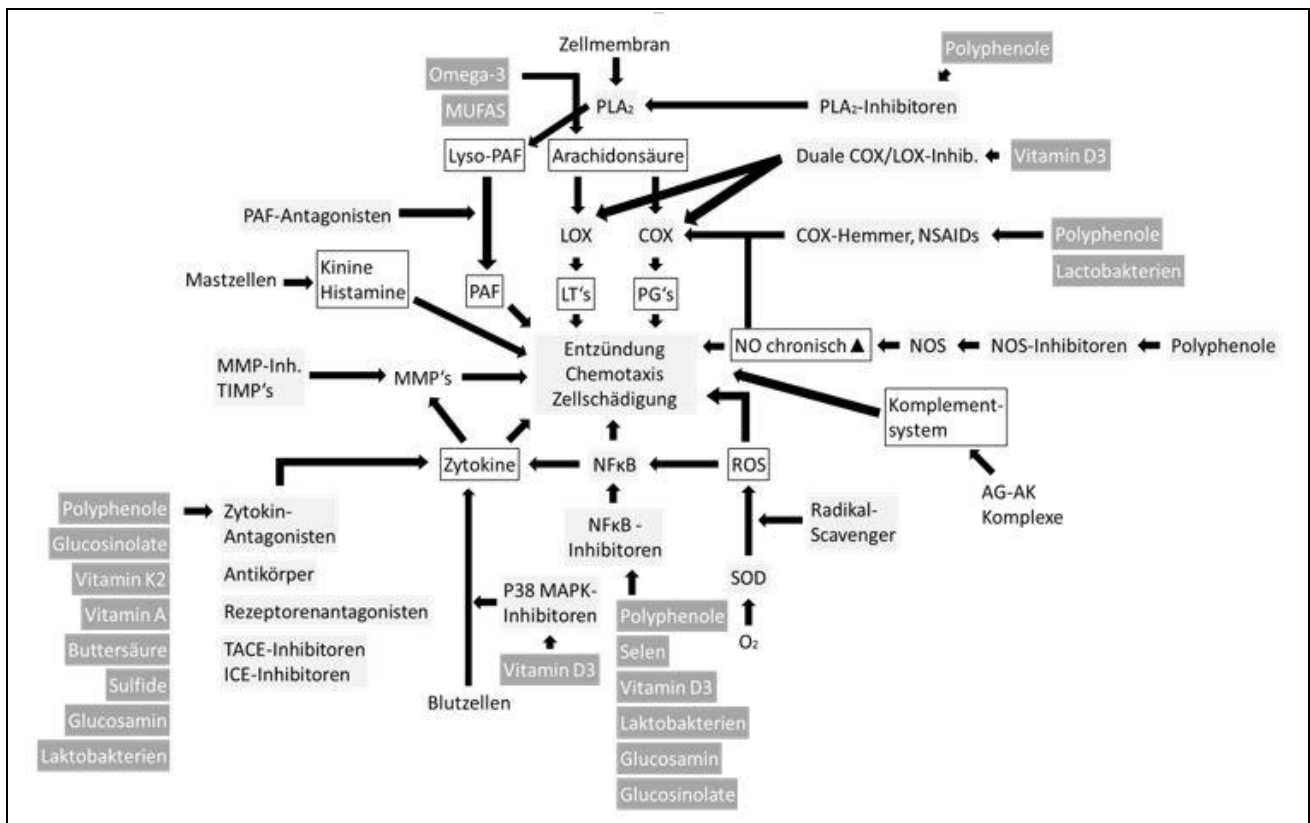


Abbildung 7. Mögliche Eingriffe in das Entzündungsgeschehen nach Laufer et al. (2002), ergänzt mit Eingriffsmöglichkeiten über eine spezielle Ernährung

## 2.4 Das autonome Nervensystem, Rheuma und Ernährung

### 2.4.1 Das autonome Nervensystem

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) wird verwendet, um die Variation der Herzfrequenz über einen definierten Messzeitraum zu analysieren (Hottenrott, 2002). Das Herz ist in der Lage, den Herzschlag je nach Belastung anzupassen und die Variabilität zu verändern. Das Herz reagiert hierbei ständig auf Einflüsse der Umwelt und passt sich mit einer Veränderung der Herzperiodendauer an (Hottenrott, 2002). Die Signale hierfür bekommt das Herz sowohl durch exogene als auch endogene Quellen. Die HRV-Messung ist eine Möglichkeit, die autonome Funktion des Herzens zu messen und ist eine Kenngröße für die Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus (Hottenrott, 2002). Diese Anpassungsfähigkeit des Herzens funktioniert durch die optimale Zusammenarbeit zwischen dem sympathischen und dem parasympathischen Nervensystem. Die hochfrequenten Impulse des Parasympathikus reduzieren die Herzfrequenz, wohingegen die niederfrequenten Impulse des Sympathikus die Herzfrequenz erhöhen. Diese Steuerung unterliegt einem Tag-Nacht-Rhythmus. Tagsüber ist der Sympathikus aktiver, wohingegen gegen Abend der Parasympathikus aktiver wird. Generell ist eine hohe HRV ein positives Zeichen für eine gute Anpassungsfähigkeit des Herzens und spiegelt eine gute Gesundheit wider (Evrengul et al., 2004).

Schon lange wird die HRV zur Risikobewertung eines plötzlichen Herztodes und diabetischer autonomer Neuropathie eingesetzt (Hottenrott, Hoos, & Esperer, 2006), und auch in der Sportwissenschaft gewinnt die HRV zur Steuerung der Belastungsintensität immer mehr an Bedeutung (Hottenrott et al., 2006).

#### *2.4.2 Rheuma und autonomes Nervensystem*

Großangelegte epidemiologische Studien stellten bei Rheumatikern ein erhöhtes Risiko, an Herzkrankheiten zu sterben, fest (Evrengul et al., 2004). Dies könnte daran liegen, dass knapp 73% aller Rheumatiker eine parasympathische Dysfunktion aufweisen (Adlan, Lip, Paton, Kitas, & Fisher, 2014). Eine sehr hohe sympathische Aktivität ist generell assoziiert mit einer höheren Krankheitsaktivität dieser Patienten. Evrengul et al. (2004) stellten fest, dass Rheumatiker eine reduzierte parasympathische Aktivität und eine erhöhte sympathische Aktivität aufweisen. Besonders hohe Entzündungswerte korrelieren hierbei mit einer stark reduzierten parasympathischen Aktivität. Medikamente sind in der Lage, Entzündungswerte bei Rheumatikern zu senken, doch bisher konnte man keine positive Wirkung auf das autonome Nervensystem feststellen (Adlan et al., 2014).

#### *2.4.3 Ernährung und das autonome Nervensystem*

Dass sich Ernährung, bzw. einzelne Lebensmittel auf das autonome Nervensystem auswirken können, ist ebenfalls bekannt. So zeigten Bond et al. (2014), dass die einmalige Gabe von 500 ml Rote-Beete-Saft zu einer Erhöhung des vagalen Einflusses führt, sowohl im Ruhezustand als auch bei einer niedrigen Belastungsintensität von 40% des VO<sub>2</sub>max, gemessen anhand des SDNN-Wertes. Was sich nicht änderte, war der sympathische Einfluss.

Eine andere Studie von Hansen et al. (2014) zeigte, dass sich ein regelmäßiger Konsum von Fisch über einen Zeitraum von sechs Monaten ebenfalls positiv auf die HRV auswirkte. Sie stellten fest, dass der dreimalige Konsum von Fisch pro Woche zu einer Steigerung der hochfrequenten Impulse führte, was gleichzeitig zu einer verbesserten Einschlafzeit führte. Eine weitere positive Auswirkung auf die HRV stellten Sauder, McCrea, Ulbrecht, Kris-Etherton und West (2014) durch den Konsum von Pistazien fest. Der Konsum von Pistazien erhöhte schon innerhalb von vier Wochen die RMSSD, die HF-Power und die LF-Power bei Diabetikern. Valensi et al. (2011) evaluierten in einer epidemiologischen Studie den Zusammenhang zwischen Blutzucker, Insulinresistenz und HRV. Sie werteten die Daten von 477 Probanden aus, deren Blutzucker in den letzten neun Jahren mehrfach gemessen wurde und stellten fest, dass die HRV in Relation zum glykämischen Status steht und dass diese auch mit den Triglyceriden im Blut korreliert. Diabetiker, die eine schlechte Blutzuckerkontrolle hatten und insulinresistent waren, wiesen die niedrigsten HRV-Werte auf. In einer weiteren Studie evaluierten Valensi, Paries, Lormeau, Attia und Attali (2005) den Zusammenhang zwischen übergewichtigen Menschen, deren Ernährungsweise und der autonomen Funktion des Herzens. Sie stellten fest, dass bei Menschen mit einem höheren Kohlenhydratkonsum, die

weniger Fett und Eiweiß zu sich nahmen, eine parasympathische Dysfunktion deutlich häufiger vorkam. Ein hoher Insulinwert im Blut nach der Aufnahme von reiner Glukose ist ein Indikator für eine schlechte Glukosekontrolle und korreliert mit einer geringeren HRV bei übergewichtigen Menschen (Valensi et al., 2005). In einer Studie mit Ratten zeigten Pongchaidecha, Lailerd, Boonprasert und Chattipakorn (2009), dass eine sehr fettreiche Überfütterung der Tiere zu einem erhöhten Glukosespiegel führte, dass die Tiere vermehrt freie Fettsäuren im Blut hatten und sich die LF-Power und der LF/HF-Quotient erhöhte. Durch die Gabe des Pflanzenstoffs Curcumin konnte der Glukosespiegel wieder gesenkt werden und gleichzeitig die LF-Power und der LF/HF reduziert, bzw. verbessert werden. Diese Studien zeigen deutlich, dass sich verschiedene Nährstoffe oder einzelne Aspekte der Ernährung auf das autonome Nervensystem auswirken können. Dennoch gibt es noch keine Literatur über die Wirkungsweise einer gezielten Ernährungsweise, bzw. einer spezifischen Ernährungsweise mit dem Ziel, Entzündungsreaktionen im Körper zu senken, auf das autonome Nervensystem. Da Rheumatiker ein erhöhtes Risiko für Herzkrankheiten aufweisen, wären Erkenntnisse über eine verbesserte HRV durch eine gezielte, spezielle Ernährungsweise von großer Bedeutung und könnten die Sterblichkeit dieser Personen an Herzkrankheiten reduzieren.

## **2.5 Determinanten der Lebensqualität von Rheumatikern**

### *2.5.1 Lebensqualität und Rheuma*

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Lebensqualität als eine subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt, sowie in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Bisher spielte die Lebensqualität in der Beurteilung von Krankheit eine untergeordnete Rolle. Ob eine Therapieform funktioniert, wird oftmals daran festgemacht, ob sich die Sterberate der Patienten verbessert oder auch ob das Risiko reduziert wird, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken (Drewnowski & Evans, 2001). Erst in den letzten Jahren jedoch etablierte sich ein neuer Aspekt von Gesundheit, der die Lebensqualität mit in Betracht zieht. So wird Gesundheit nicht mehr als die reine Abwesenheit von Krankheit definiert, sondern als ein Zustand des physischen, mentalen und sozialen Wohlbefindens. Das Konzept einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist sehr neu, ist jedoch relevanter für das alltägliche Leben eines Patienten als die reinen Angaben zur Sterblichkeit oder zum Krankheitsrisiko (Amarantos, Martinez & Dwyer, 2001).

Patienten mit rheumatoider Arthritis sind durch ihre Krankheit oftmals stark eingeschränkt in ihren täglichen Aktivitäten und im Arbeitsleben. Ihre Lebensqualität nimmt durch die Krankheit stark ab. Die Krankheit stellt für die Patienten eine hohe psychische und auch physische Belastung dar (Uguz et al., 2015). Je stärker Rheumatiker physisch eingeschränkt sind, desto größer ist auch der Verlust ihrer Produktivität im Arbeitsleben (van Vilsteren et al., 2015). Auch im

Alltag treten bei den Betroffenen häufig Probleme auf, zum Beispiel bei der Pflege sozialer Kontakte. Hinzu kommt, dass die meisten Menschen mit rheumatoider Arthritis einen Verlust an Unabhängigkeit erfahren und häufiger als gesunde Menschen von anderen abhängig werden (Tothova et al., 2014). Der Verlust der Funktionsfähigkeit dieser Patienten korreliert sowohl mit Entzündungswerten als auch mit der Krankheitsaktivität (Jovanović et al., 2015).

Uutela et al. (2015) stellten fest, dass die traditionelle schulmedizinische Behandlung mit Biologicals und konventionellen Rheumamedikamenten in den letzten zehn Jahren zwar zu einer deutlichen Verbesserung der funktionellen Kapazität und auch zu einem Rückgang rheumaspezifischer Operationen sowie zu weniger Ausfällen im Arbeitsleben führte, die generelle Lebensqualität bei diesen Patienten verbesserte sich jedoch kaum im Vergleich zu Daten aus der Zeit zehn Jahre davor. Der generelle Gesundheitszustand war bei diesen Patienten deutlich schlechter als noch vor zehn Jahren. Zusätzlich waren die Begleitkrankheiten und die Sterberate dieser Patienten deutlich höher als noch vor zehn Jahren (Uutela et al., 2015). Die Herausforderung liegt folglich darin, eine Möglichkeit zu finden, sowohl die Lebensqualität von Rheumatikern zu verbessern als auch gleichzeitig den generellen Gesundheitszustand aufrechtzuerhalten.

Ein wichtiger Aspekt von Lebensqualität ist die Funktionalität im Alltag des Patienten. Sind die Patienten in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt, so reduziert sich die empfundene Lebensqualität der Patienten. Bekannt ist, dass Bewegung die Lebensqualität positiv beeinflusst (Anokye, Trueman, Green, Pavey & Taylor, 2012). Abell, Hootman, Zack, Moriarty und Helmick (2005) fanden heraus, dass Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis ihre Lebensqualität höher einschätzten, wenn sie regelmäßig Sport trieben. Ein Grund hierfür könnte sein, dass durch den Sport der oft bei Rheumatikern beobachtete Abbau von fettfreier Masse reduziert werden kann. Knapp zwei Drittel aller Rheumatiker leiden an einer sogenannten rheumatoiden Kachexie, also einem Abbau von fettfreier Masse, vorwiegend der Muskulatur (Roubenoff & Ronnen, 2009). Rheumatoide Kachexie führt zum Verlust von Kraft und zum Verlust der Funktionsfähigkeit und trägt daher zur Verschlechterung der Lebensqualität der Rheumatiker bei (Roubenoff et al., 1994; Walsmith & Roubenoff, 2002).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Fukuda et al. (2013). Sie fanden heraus, dass ein niedriger BMI, bedingt durch den Abbau von fettfreier Masse, bei Rheumatikern mit einer schlechteren Lebensqualität in Verbindung steht. Nicht nur die Lebensqualität wird durch den Abbau der fettfreien Masse verschlechtert, sondern auch die Sterblichkeit der Patienten steigt hierdurch ebenfalls deutlich an. Wie es genau zur rheumatoiden Kachexie kommt, ist nicht bekannt. Bekannt ist, dass ein erhöhter Proteinkatabolismus und eine überschießende Produktion von entzündungsfördernden Stoffen wie TNF-alpha und IL-1 die Hauptursachen für den Verlust an fettfreier Masse sind. Man hält TNF-alpha für den zentralen Mediator bei Muskelabbau, der gemeinsam mit IL-1 einen großen Einfluss auf den Muskelprotein-Umbau hat. Hier wäre es interessant zu erfahren, ob eine spezielle

Ernährungsweise durch die Reduktion von Entzündungsreaktionen den Abbau von fettfreier Masse reduzieren und dadurch die Funktionsfähigkeit die Beweglichkeit sowie die Kraft dieser Patienten erhalten und somit deren Lebensqualität verbessern kann.

### *2.5.2 Kraft und Beweglichkeit*

Bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis kann jedes Gelenk betroffen, entzündet und daher in seiner Funktionalität eingeschränkt sein. Am häufigsten betroffen sind das Handgelenk, bzw. die Hände und die Finger (Grassi et al., 1998). Bei knapp 80% aller Rheumatiker ist das Handgelenk stark eingeschränkt in seiner Beweglichkeit (De Smet, 2006). Dauert die Krankheit länger als zwölf Jahre an, sind knapp 95% aller Rheumatiker in ihrer Handbeweglichkeit in irgendeiner Weise eingeschränkt. Die Handfunktionalität bei Rheumatikern verschlechtert sich gewöhnlich mit dem Fortschreiten der Krankheit (Adams, Burrige, Mullee, Hammond & Cooper, 2004). Da die Hand eine wichtige Extremität ist, um tägliche Aufgaben zu erledigen, ist der Erhalt der Funktionalität dieser Extremität sehr wichtig und steht im direkten Zusammenhang mit der Lebensqualität (Aktekin et al., 2011; Dogu, Sirzai, Yilmaz, Polat & Kuran, 2013; Durmus, Uzuner, Durmaz, Bilgici & Kuru, 2013). Adams et al. (2004) konnten zeigen, dass die Messung der Handkraft ein guter Indikator für die Funktion der gesamten oberen Extremitäten bei Rheumatikern ist. Ebenso zeigten Sheehy, Gaffney und Mukhtyar (2013), dass ein niedriger Kraftwert der Hand, der durch eine Steifigkeit und Unbeweglichkeit des Handgelenks entsteht, mit dem kompletten Krankheitsgeschehen bei Rheumatikern korreliert. Die Kraftwerte der Hand verbessern sich dementsprechend beim Patienten in der Remission.

### *2.5.4 Ernährung*

Laut Amarantos, Martinez und Dwyer (2001) verbessert eine gute Ernährung bei älteren Menschen die Lebensqualität durch die Verhinderung einer Mangelernährung. Hierdurch kann die Funktionsfähigkeit bei älteren Leuten aufrechterhalten werden. Die Folge einer Mangelernährung kann zu mentalen, physischen und sozialen Funktionseinschränkungen führen. Rheumatiker weisen häufig einen Mangel an Nährstoffen auf und sind meist unterversorgt mit Zink, Folsäure oder Vitamin D (Helliwell, Coombes, Moody, Batstone & Robertson, 1984). Die schulmedizinische Behandlung versorgt diese Patienten häufig zusätzlich mit Vitamin D<sub>3</sub>, da bekannt ist, dass ein niedriger Vitamin D<sub>3</sub>-Wert bei Rheumatikern mit einer reduzierten Lebensqualität korreliert (Raczkiwicz et al., 2015). Eine Mangelernährung führt zur Verschlechterung der Lebensqualität, aber ob sich eine spezielle Ernährungsweise günstig auf die Lebensqualität von Patienten, bzw. Rheumatikern auswirken kann, ist in der Literatur nicht erforscht. Da die Lebensqualität ein relativ neues Konzept zur Definition des Krankheitsstatus ist, fehlt es an Studien, die die Auswirkung einer speziellen Ernährung auf die Kraft, die Beweglichkeit und auf die Lebensqualität von Rheumatikern analysieren.

### *2.5.5 Autonome Funktion und Lebensqualität*

Van den Berg et al. (2001) fanden bei Patienten mit Vorhofflimmern heraus, dass eine reduzierte vagale Funktion ein guter Prädiktor für eine verschlechterte Lebensqualität ist. Ebenso fanden Lu et al. (2016) heraus, dass die Lebensqualität, insbesondere die physischen Aspekte der Lebensqualität eines Menschen die HRV beeinflussen. In ihrer Analyse von 329 gesunden Menschen stellten Lu et al. (2016) fest, dass hohe Punktzahlen bei den physischen Aspekten der Lebensqualität mit einer höheren Variabilität des Herzens einhergehen. Die Verbindung der physischen Lebensqualität mit der HRV kommt zustande durch die einzelnen Teilaspekte der physischen Lebensqualität, die alle in der Lage sind, die HRV beeinflussen. So sind Schmerzen, chronische Müdigkeit und Schlaflosigkeit als Aspekte der physischen Lebensqualität mit einer niedrigen HRV assoziiert (Lu et al. 2016). Die Verbindung der psychischen Aspekte der Lebensqualität mit der HRV ist weniger eindeutig. Lu et al. (2016) stellten in ihrer Studie keine Verbindung der HRV mit dem Selbstwertgefühl, der Körperwahrnehmung und mit negativen Gefühlen des Patienten fest. Im Widerspruch dazu stellten Chalmers, Quintana, Abbott und Kemp (2014) in ihrer Meta-Analyse fest, dass Angststörungen mit niedrigeren HRV-Werten assoziiert sind, und Bassett stellte eine Verbindung von Depression und Bipolarerkrankungen mit niedriger HRV fest.

Da der Großteil an Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis eine parasympathische Dysfunktion aufweist (Adlan et al., 2014), könnte eine verbesserte HRV ein Determinant für eine verbesserte Lebensqualität dieser Patienten sein. Dementsprechend müsste eine Verbesserung der HRV bei diesen Patienten einhergehen mit einer verbesserten Lebensqualität.

## **2.6 Forschungsdefizit**

Mittlerweile leiden allein in Deutschland etwa 640.000 Patienten an einer entzündlichen rheumatischen Erkrankung, was etwa 0,8% der erwachsenen Bevölkerung entspricht (vgl. Kapitel 1). Die Zahl an anderen Krankheiten, bei denen Entzündungsprozesse ebenfalls eine Rolle spielen, wie Diabetes, Arthrose, Multiple Sklerose oder Alzheimer-Erkrankten liegt noch deutlich höher. Es ist daher wichtig, für diese Menschen neue Wege zu finden, um überschießende Entzündungsreaktionen wieder zu normalisieren. Wie sich eine vegetarische Ernährung nach einer Fasten-Periode, eine vegane Diät oder auch das Eliminieren von Lebensmitteln bei Rheumatikern auswirken, wurde wissenschaftlich erforscht (vgl. Kapitel 1). Bisher gibt es jedoch noch keinen wissenschaftlichen Ansatz, weder bei rheumatischen Erkrankungen noch bei anderen Entzündungskrankheiten, der eine spezielle Ernährungsweise mit dem Ziel der Entzündungssenkung im Körper untersuchte. Es gibt zahlreiche Zusammenfassungen zum Thema, wie eine entzündungssenkende Ernährung aussehen könnte, doch in einer konkreten Interventionsstudie wurde eine derartige Ernährungsweise noch nicht getestet. Zwar gibt es einige

Interventionsstudien zur entzündungssenkenden Wirkung von einzelnen Lebensmitteln, Pflanzenstoffen und auch spezifischen Nährstoffen (vgl. Kapitel 2), ein Gesamtansatz, der das Wissen aus diesen Studien zusammenfasst und in einer spezifischen Ernährungsweise vereint, fehlt bislang. Ein weiteres wenig erforschtes Gebiet ist die Auswirkung der Ernährung auf die HRV. Zwar gibt es Studien, die zeigen, dass die Ernährung einen Einfluss auf die HRV hat (vgl. Kapitel 2.4.3), doch zur Auswirkung einer spezifischen Ernährungsweise mit dem Ziel, Entzündungsreaktionen im Körper zu senken, gibt es bislang keine. Obwohl bekannt ist, dass Patienten mit erhöhten Entzündungsreaktionen im Körper eine verschlechterte HRV vorweisen (vgl. Kapitel 2.4.2), gibt es keine Forschungsarbeiten zu diesem Bereich. Für Rheumatiker besteht ein erhöhtes Risiko für Herzkrankheiten. Eine gestörte HRV ist ein Indikator für dieses erhöhte Risiko für Herzkrankheiten. Daher wäre es ein großer Fortschritt, wenn eine spezifische Ernährungsstrategie gefunden werden könnte, die Entzündungsreaktionen im Körper normalisieren und dadurch Einfluss auf die HRV nehmen könnte. Schlussendlich könnte so das Risiko dieser Patienten, an Herzkrankheiten zu sterben, reduziert werden.

Erst in Studien aus den letzten 5-10 Jahren wurde die Lebensqualität als ein wichtiger Aspekt für das Leben der Patienten erkannt. Davor war der Aspekt der Lebensqualität nur in der psychologischen Wissenschaft von Bedeutung. Es gibt folglich kaum Literatur, die sich damit beschäftigt, ob sich eine spezifische Ernährungsweise auf die Lebensqualität von Patienten, insbesondere Rheumatikern, auswirken kann.

Die Prävalenz von Rheuma und Entzündungskrankheiten zeigt, dass dringend Handlungsbedarf besteht. Entzündungskrankheiten wie Rheuma sind eine extrem hohe Belastung für unser Gesundheitssystem (vgl. Kapitel 2.1). Gleichzeitig ist eine rheumatische Erkrankung eine sehr hohe Belastung für den Patienten selbst, führt meist zu einer verschlechterten Lebensqualität der Betroffenen und erhöht das Risiko dieser Patienten, an Komorbiditäten wie zum Beispiel Herzkrankheiten zu sterben. Eine Ernährungsweise zu finden, die diesen Menschen helfen könnte, ihr Leben wieder zu normalisieren und das Risiko für Komorbiditäten zu senken, würde nicht nur unser Gesundheitssystem entlasten, sondern könnte auch den Alltag dieser Patienten wieder lebenswerter machen. Diese Ernährungsweise könnte auch die Chance bieten, den traditionellen schulmedizinischen Ansatz zu unterstützen, indem die Kombination aus Ernährung und Medikamenten eine deutlich schnellere Wirkung erzielt als Medikamente allein.



### 3 Fragestellung, Hypothesen und Hypothesenüberprüfung

Einzelne Lebensmittel, Pflanzenstoffe, Vitamine und Mineralien haben einen Einfluss auf Entzündungsreaktionen in unserem Körper (vgl. Kapitel 2.3). Bisher wurde schon zahlreichen Lebensmitteln, Nährstoffen und Pflanzen in Studien eine entzündungssenkende Wirkung nachgewiesen, allerdings wurden diese Substanzen nur einzeln getestet und nicht im Zusammenspiel in einer speziellen Ernährungsweise, die täglich umgesetzt wird.

Die Fragestellung dieser kontrollierten Interventionsstudie beschäftigte sich daher mit den folgenden fünf Kernfragen

- Wie wirkt sich eine spezifische Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen auf Entzündungsreaktionen im Körper von Rheumatikern aus?
- Kann durch eine spezifische Ernährungsweise mit zusätzlichen Nährstoffen der Einsatz von Medikamenten bei Rheumakranken reduziert werden?
- Wie wirkt sich eine spezifische Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen auf die Handkraft und Handbeweglichkeit bei Rheumatikern aus?
- Wie wirkt sich eine spezifische Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen auf die Krankheitsaktivität von Rheumatikern aus? Die Krankheitsaktivität entspricht hier der Anzahl der steifen und angeschwollenen Gelenke sowie der persönlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des Patienten über den individuellen Gesundheitszustand des Rheumatikers.
- Wie wirkt sich eine spezifische Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen auf die Lebensqualität von Rheumatikern aus?

**H1:** Durch eine spezielle Ernährungsweise mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten können Entzündungsreaktionen bei Rheumatikern abgeschwächt werden.

- Es wird erwartet, dass sich die einzelnen Blutparameter wie IL-6, CRP und BSG wie folgt verändern:
  - IL-6 Wert nimmt ab.
  - CRP-Wert reduziert sich.
  - BSG sinkt.
- Es wird erwartet, dass die vagale Aktivität des autonomen Nervensystems ansteigt. Dabei kommt es zu folgenden Veränderungen einzelner HRV-Parametern:
  - Die Standardabweichung aller NN-Intervalle (SDNN) vergrößert sich.
  - Die Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (RMSSD) vergrößert sich.
  - Der Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 msc Abweichung vom vorausgehenden Intervall (pNN50) erhöht sich.
  - Die Low Frequency (LF) als Einfluss des Sympathikus reduziert sich.
  - Die High Frequency (HF) als Einfluss des Parasympathikus erhöht sich.

- Der SD1-Wert, welcher sensitiv ist für die Kurzzeitveränderung der auf einanderfolgenden RR-Intervalle, erhöht sich.

*Hypothesenprüfung:* Pre-Post-Vergleiche der einzelnen Blutwerte und der verschiedenen HRV-Parameter

**H2:** Durch die spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten kann die Medikamenteneinnahme reduziert werden.

- Es wird erwartet, dass sich bei den in die Intervention eingeschlossenen Rheumatikern im Verlauf der Studie die Medikamenteneinnahme reduziert.

*Hypothesenprüfung:* Pre-Post-Vergleiche der eingenommenen Medikamente

**H3:** Durch die spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten werden die Handkraft und die Beweglichkeit der Hände der Rheumatiker ansteigen.

- Es wird erwartet, dass sich bei den in die Intervention eingeschlossenen Rheumatikern die Handkraft und die durchschnittliche Palmarflexion und Dorsalextension in den Händen vergrößert.

*Hypothesenprüfung:* Pre-Post-Vergleiche der Handkraft, gemessen mit einem Dynamometer und der durchschnittlichen Palmarflexion und Dorsalextension, gemessen mit einem Goniometer

**H4:** Durch die spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten wird sich die Krankheitsaktivität der Rheumatikern reduzieren.

- Es wird erwartet, dass sich die Punktzahl beim CDAI, als Messwert für die Krankheitsaktivität bei den in die Intervention eingeschlossenen Rheumatikern, verringert.

*Hypothesenprüfung:* Pre-Post-Erfassung des Clinical Disease Activity Scores (CDAI)

**H5:** Durch die spezielle Ernährungsweise mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten wird sich die Lebensqualität bei Rheumatikern erhöhen.

- Es wird erwartet, dass sich die Punktzahlen der Summenskalen und der Subskalen des SF-36 bei den in die Intervention eingeschlossenen Rheumatikern erhöhen.

*Hypothesenprüfung:* Pre-Post-Vergleiche der Summenskalen und Subskalen des SF-36-Fragebogens

## **4 Methodik und Material**

### **4.1 Probandenrekrutierung**

Die Probanden der vorliegenden Studien wurden über Internetforen sowie direkt über die beiden teilnehmenden Arztpraxen per E-Mail und durch persönliche Gespräche rekrutiert. Hierfür rekrutierte Dr. Stephan Leser, der leitende Arzt der Privatpraxis Casa Medica in Elztal Dallau Probanden für die Interventionsgruppe aus seinem Patientenbestand, und Dr. med. Sven Jacki, Rheumatologe mit Praxis in Tübingen, wählte die Probanden für die Kontrollgruppe aus seinem Patientenbestand.

### **4.2 Einschlusskriterien**

An der Studie teilnehmen konnten Probanden, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Alter: 30 - 80 Jahre
- Laut ACR/EULAR-Kriterien (Punktzahl > 6) eingestufte Rheumatiker
- Einschränkung der Handbeweglichkeit in irgendeiner Weise
- Nichtraucher
- Regelmäßige Einnahme von Rheuma-Medikamenten oder schmerzsenkenden Medikamenten
- Bereitschaft, die Ernährung für neun Monate umzustellen (Interventionsgruppe)

Ob die Teilnehmer sich für die Studie eignen, überprüften die Ärzte, indem sie die Patienten gezielt ansprachen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die über Internetforen rekrutierten Patienten schickten vorab einen ärztlichen Befund über ihre Erkrankung.

Die Probanden wurden über die Risiken und das Ziel der geplanten Studie durch den jeweiligen Arzt in einem persönlichen Gespräch aufgeklärt. Die Informationen wurden den Patienten zusätzlich vor Beginn der Studie in schriftlicher Form einer Probandenaufklärung vorgelegt. Die rekrutierten Rheumatiker nahmen an der Studie freiwillig teil und konnten zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen die Studie verlassen, ohne dass ihnen hierdurch ein Nachteil entstanden wäre. Eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde nach Erhalt der oben genannten Informationen vor Beginn der Studie von allen Teilnehmern ausgefüllt und an die Studienleitung übergeben. Die Studie wurde von der Ethikkommission von der Landesärztekammer Baden-Württemberg geprüft und genehmigt.

## 4.3 Studiendesign

Die Interventionsstudie wurde an zwei verschiedenen Praxen vergleichend kontrolliert durchgeführt. Die Probanden in der Interventions- bzw. Ernährungsgruppe (EG) wurden in der Privat-Klinik Casa Medica von Dr. Leser betreut, die Kontrollgruppe (KG) wurde in der Tübinger Rheuma-Praxis von Dr. med. Sven Jacki betreut. Dass die Untersuchungen in zwei unterschiedlichen Praxen stattfanden, hatte sowohl zeitliche, räumliche als auch personelle Gründe. Dieses Studiendesign wurde gezielt so gewählt, dass die EG nicht mit der KG in Kontakt treten konnte. Den Teilnehmern der KG war zu keinem Zeitpunkt bekannt, dass sie sich in der KG befanden. Insgesamt wurden 20 Probanden (n= 20) im Alter von 30 bis 76. für die EG rekrutiert. Davon waren acht männlich (n= 8) und zwölf (n= 12) weiblich. Für die KG wurden 16 Probanden (n=16) im Alter von 36 bis 60 rekrutiert, drei männlich (n= 3) und dreizehn weiblich (n= 13).

### 4.3.1 Ablauf der Studie

Vor Beginn der Studie führte jeder Proband fünf Tage lang ein detailliertes Ernährungstagebuch, in dem er jede Mahlzeit aufzeichnete, die er in diesen fünf Tagen zu sich nahm. Die Flüssigkeitsaufnahme wurde ebenfalls protokolliert. Um den Probanden die Einschätzung der konsumierten Mengen zu erleichtern, wurden den Probanden Bilder von Tellern mit verschiedenen Lebensmitteln und deren ungefähres Gewicht vorgelegt, wodurch die verzehrten Portionen einfach einzuschätzen waren.

Die Probanden kamen innerhalb der neun Monate alle drei Monate zur Untersuchung. Dies entsprach insgesamt vier Untersuchungen, die in den jeweiligen Arztpraxen durchgeführt wurden.

Die Interventionsgruppe (Ernährungsgruppe) erhielt direkt nach dem ersten Untersuchungstermin eine ausführliche Ernährungsberatung inklusive Kochkurs mit Tipps zur Umsetzung der speziellen Ernährungsweise. Zusätzlich wurden sie über die Nährstoffe aufgeklärt, die zur Unterstützung der speziellen Ernährungsweise eingenommen werden sollten. Zu jedem Zeitpunkt der Studie konnten die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe die Doktorandin Friederike Feil per E-Mail oder telefonisch kontaktieren, falls Fragen zur speziellen Ernährungsweise oder zur Studie bestanden.

Um zu überprüfen, ob sich die Probanden der Interventionsgruppe an die propagierte Ernährungsweise und die Einnahme der Nährstoffe hielten, füllten die Probanden täglich einen kurzen Fragebogen zum Ankreuzen aus.

Die Kontrollgruppe erhielt keine Ernährungsberatung und keinen Ernährungsworkshop zu Beginn der Studie. Im Anschluss an die Studie wurde diesen Patienten jedoch ebenfalls ein Gutschein für eine Ernährungsberatung ausgehändigt. Abbildung 5 zeigt ein Diagramm, das den Ablauf der Studie zeigt.

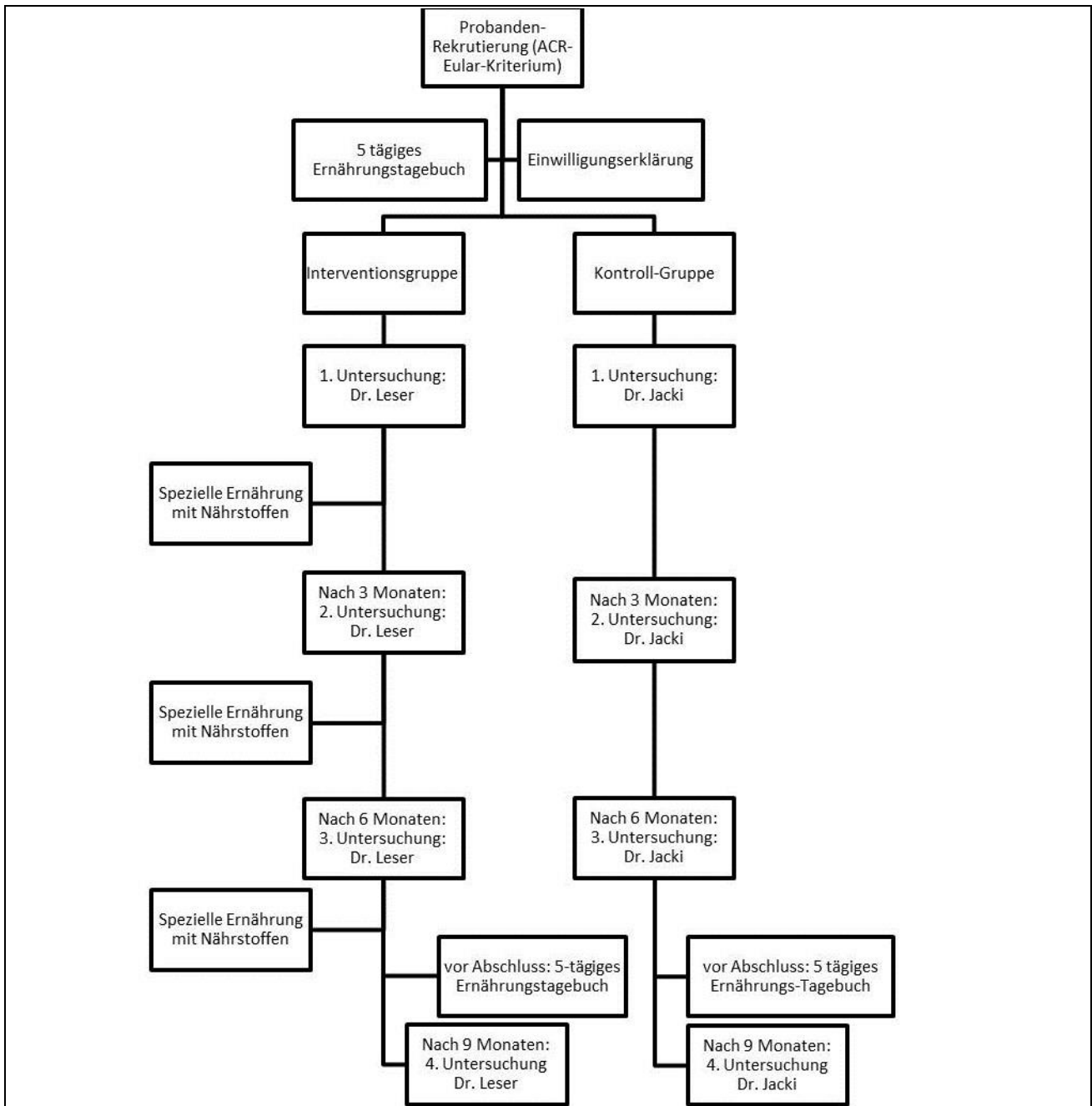


Abbildung 8. Studienorganisation, Studienablauf in EG und KG

#### 4.3.2 Ablauf der Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden an den vier Untersuchungstagen mit wenig Ausnahmen jeweils in der gleichen Reihenfolge durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen des Praxisalltags mussten an manchen Messtagen die Bestimmung der Krankheitsaktivität und die Protokollierung der Medikamentenaufnahme im Anschluss an die anderen Messungen durchgeführt werden. Abbildung 9 zeigt den Ablauf der einzelnen Untersuchungen.

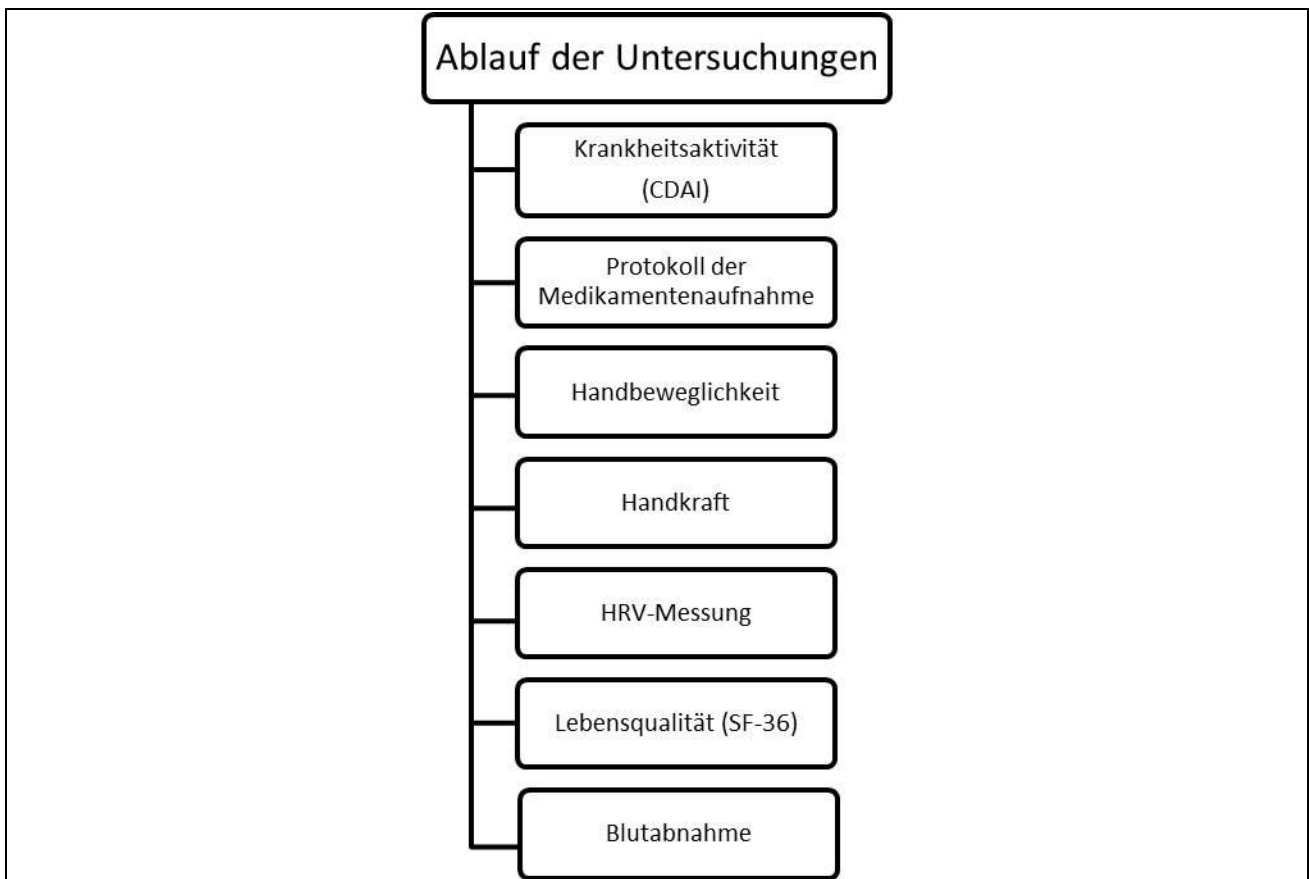


Abbildung 9. Untersuchungsabfolge am Testtag

Zu Beginn des Untersuchungstermins wurden der gesundheitliche Zustand und die Krankheitsaktivität von den Ärzten Dr. Jacki und Dr. Leser anhand des CDAIs erfasst und die momentane Medikamenteneinnahme der Probanden wurde protokolliert.

Im Anschluss wurden die Handbeweglichkeit anhand der Neutral-Null-Methode mit einem Goniometer sowie die Handkraft des Patienten mit einem Dynamometer gemessen. Nach einer kurzen Pause mit Anlegen des Herzfrequenzgurtes wurde eine 10-minütige Ruhemessung der Herzfrequenz im Liegen durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass die Probanden vollkommen zur Ruhe kamen, ehe die Messung begonnen wurde.

Im Anschluss füllten die Patienten einen Fragebogen, den SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität, aus. Blut wurde ganz zum Schluss vom Arzt oder einem Arzthelfer abgenommen. Die Proben wurden zur Bestimmung der Blutparameter CRP und IL-6 an das Labor Gärtner in Ravensburg geschickt. Die Blutsenkung der Interventionsgruppe wurde direkt in der Praxis von Dr. Leser analysiert. Die Blutsenkung in der Kontrollgruppe wurde an die Laborgemeinschaft Reutlingen zur Analyse geschickt.

### 4.3.3 Messungen

#### *Krankheitsaktivität*

Die Krankheitsaktivität wurde anhand des CDAs erfasst. Hierfür analysierte der jeweilige Arzt die Anzahl der schmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke. Zusätzlich gaben sowohl der Arzt als auch der Patient eine persönliche Einschätzung über den Krankheitszustand des Patienten auf einer Skala von 1-10 ab. Diese Punkte wurden zusammengezählt und ergaben die Gesamtpunktzahl des CDAs.

Bedeutung der Punktzahlen:

Remission:	$\text{CDAI} \leq 2.8$
Niedrige Krankheitsaktivität:	$\text{CDAI} > 2.8 \text{ und } \leq 10$
Mittlere Krankheitsaktivität:	$\text{CDAI} > 10 \text{ und } \leq 22$
Hohe Krankheitsaktivität:	$\text{CDAI} > 22$

#### *Medikamenteneinnahme*

Die individuelle Medikamenteneinnahme des Patienten wurde vom untersuchenden Arzt protokolliert.

#### *Bestimmung der Handbeweglichkeit*

Die Beweglichkeit der Hand wurde mit dem Goniometer gemäß der empfohlenen Richtlinien „Befunderhebung-Grundlagenwissen für Physiotherapeuten und Masseure“ bestimmt. Die Abfolge der Messungen: Dorsalextension, Palmarflexion der rechten Hand, anschließend der linken Hand. Zur Untersuchung der Beweglichkeit des Handgelenks wurde der Unterarm auf einer festen Unterlage abgelegt (z.B. Tisch). Die Hand durfte hierbei nicht aufliegen. Der Patient stellte den Unterarm in die Pronationsstellung (Handaußenfläche nach oben) und hielt die Finger der waagrechten Hand geschlossen. Der Patient wurde gebeten, die Finger so gerade wie möglich auszustrecken. In der Neutral-Null-Stellung wurde das Goniometer auf den Vorderarm gelegt und die Goniometer-Schenkel wurden in der Neutral-Null-Stellung markiert, um nachher als Referenzpunkte zu dienen.

#### *Dorsalextension*

Mit gestreckten Fingern brachte der Patient seine Hand in eine Überstreckung. Der Arm wurde hierbei vom Patienten in der Waagrechten gehalten. Mit einem Winkelmesser (Goniometer) wurde der Winkel der Überstreckung aus der Neutral-Null-Position gemessen.

#### *Palmarflexion*

Bei der Palmarflexion wurde die Hand kaudal gebeugt. Die Finger blieben die gesamte Zeit so weit gestreckt, wie es dem Patienten möglich war. Mit einem Winkelmesser (Goniometer) wurde die Beugung der Hand aus der Neutral-Null-Position gemessen.

### *Bestimmung der Handkraft*

Um die Handkraft zu messen, wurde ein Handkraft-Dynamometer (JAMAR, model 5030J1) verwendet. Hierfür setzte sich der Patient auf einen Stuhl, stellte die Füße auf den Boden, so dass die Knie in einem 90-Grad-Winkel standen. Jeder Patient führte insgesamt sechs komplette Kontraktionen abwechselnd rechts und links für jeweils sechs Sekunden durch, mit jeweils einer Pause von 30 Sekunden zwischen den einzelnen Kontraktionen. Begonnen wurde mit der rechten Hand. Der Durchschnittswert der drei Messungen wurde notiert. Die gesamten Messungen wurden bei jedem Patienten immer von derselben untersuchenden Person durchgeführt, um die Reliabilität zu erhöhen.

### *Herzfrequenzmessung und HRV-Analyse*

Um die HRV zu bestimmen, wurde der Patient gebeten, mindestens 48 Stunden vor der Messung keinerlei Sport zu treiben. Die letzte größere Mahlzeit vor der Messung sollte mindestens drei Stunden vor der Messung eingenommen worden sein. Die vier Messungen wurden bei jedem Patienten in einem ähnlichen Zeitfenster (+/- 3 Stunden) durchgeführt, so dass die natürlichen Tagesschwankungen der HRV die Messungen nicht beeinflussten. Die Patienten sollten mindestens drei Stunden vor der Messung keinen Alkohol und keinen Kaffee trinken.

Die Messung fand in einem ruhigen Raum statt. Dem Probanden wurde ein Polar-Gurt mit Transmitter umgelegt. Anschließend legte sich der Proband auf eine Liege auf den Rücken mit dem Blick zur Decke. Dem Patienten wurden Kopfhörer mit Entspannungsmusik aufgesetzt, und bevor die Messung gestartet wurde, wurde kurz (2-4 Minuten) gewartet, bis der Patient zur Ruhe kam und sich die Herzfrequenzwerte stabilisierten. Die Messung erfolgte über einen Zeitraum von zehn Minuten. Die Daten der RR-Intervalle wurden EKG-genau mit dem Herzfrequenzmessgerät RS 800 sd (Polar Electro, Kempele/Finnland) kontinuierlich erfasst.

### *Erfassung der Lebensqualität*

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des SF-36 erfasst. Der SF-36 ist ein Fragebogen mit 36 kurzen Fragen zur Bestimmung der Lebensqualität und wird eingesetzt, um Gesundheitszustände zu messen und um die Veränderung der Lebensqualität in klinischen Studien zu analysieren (Jenkinson, Wright & Coulter, 1994). Die Zuverlässigkeit und Validität des SF-36 zur Analyse des Krankheitszustands und der damit zusammenhängenden Lebensqualität bei Rheumatikern wurde in zahlreichen Studien bestätigt (Kosinski, Keller, Hatoum, Kong & Ware, 1999; ten Klooster et al., 2013; Tugwell et al., 2000). Der Fragebogen wurde im Anschluss an die vorhergehenden Untersuchungen eigenständig vom Patienten ausgefüllt.



## *Bestimmung der Blutwerte*

### *CRP*

Rheumatoide Arthritis ist eine Krankheit, die mit einer überschießenden Produktion von Zytokinen einhergeht. Diese unkontrollierten Entzündungsreaktionen führen nach und nach zur Zerstörung der Gelenke (Emery, Gabay, Kraan & Gomez-Reino, 2007). Besonders die Zytokine IL-6, IL-1 und TNF-alpha aktivieren die Produktion von C-reaktivem Protein (CRP) in der Leber. Die CRP-Werte im Blut werden daher als Indikator für das Entzündungsgeschehen im Körper angesehen. In der klinischen Anwendung wird CRP routinemäßig bei Rheumatikern gemessen, um den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit von verschiedenen Medikamenten zur Senkung überschießender Entzündungsreaktionen zu beobachten. In Studien wird CRP regelmäßig verwendet, um Entzündungsreaktionen zu erfassen. CRP ist ein Marker, der schnell auf Veränderungen von Zytokinen anspricht.

### *BSG*

Die Blutsenkung (BSG) wird im klinischen Alltag ebenfalls routinemäßig gemessen, um das Krankheitsgeschehen bei Rheumatikern zu beobachten. Wenn sich die Blutsenkung bei Rheumatikern verbessert, sich das Blut schneller absetzt, ist dies ein Indikator dafür, dass sich Entzündungsreaktionen verbessern. Die Zusammensetzung von Plasma-Entzündungs-Proteinen beeinflusst die Blutsenkung.

### *IL-6*

Das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) ist aktiv am Entzündungsgeschehen beteiligt. Erhöhte IL-6-Werte bei Rheumatikern stehen in einem direkten Zusammenhang mit der radiographischen Progression der Krankheit (Gottenberg et al. 2012).

In einem Vergleich zeigten Kang, Kim und Lee (2010), dass IL-6 ein besserer Indikator für die Wirksamkeit einer MTX-Behandlung bei Rheumatikern sein könnte als die traditionellen Werte BSG oder CRP.

Bei der Blutabnahme in der Studie wurde darauf geachtet, dass die vier Blutabnahmen beim jeweiligen Patienten immer in demselben Zeitfenster innerhalb von zwei Stunden durchgeführt wurden. Es wurde versucht, die Untersuchungen morgens durchzuführen, was bei allen Teilnehmern der EG problemlos machbar war. Durch den Praxisalltag oder aus beruflichen Gründen mussten in der KG drei der Teilnehmer nachmittags untersucht werden. Die Einhaltung eines ähnlichen Zeitpunktes ist wichtig, da sowohl IL-6 als auch CRP einem Zirkadian-Rhythmus folgen (Izawa, Miki, Liu & Igawa 2013).

### *4.3.4 Ernährungsweise*

Aus dem aktuellen Forschungsstand (vgl. Kapitel 2) wurden die verschiedenen Aspekte für eine spezielle Ernährung mit dem Ziel der Entzündungssenkung zusammengefasst. Aus diesen Erkenntnissen wurde eine Ernährungsweise entwickelt, die die Probanden über einen Zeitraum von neun Monaten einhalten

sollten. Damit die Ernährungsweise für die Probanden verständlich und einfach umsetzbar war, wurde die spezielle Ernährung in fünf Bausteine untergliedert.

#### *Bausteine der speziellen Ernährung:*

1. Kohlenhydrate/Getreide reduzieren
2. Fettsäuren optimieren
3. Qualitativ hochwertiges Eiweiß einsetzen
4. Kräuter und Gewürze verwenden
5. „Super-Foods für Rheuma“ einsetzen

Um den Probanden die Umsetzung der neuen Ernährungsweise zu erleichtern, wurden die empfohlenen Lebensmittel in den jeweiligen Bausteinen in ein Ampelsystem eingeteilt: Grün waren Lebensmittel, die unbegrenzt gegessen werden durften, gelb waren Lebensmittel, die in Maßen gegessen werden durften und rot markierte Lebensmittel sollten gemieden oder nur sehr selten konsumiert werden.

#### *1. Kohlenhydrate/Getreide reduzieren*

Den Probanden wurde empfohlen, ihre aufgenommene Kohlenhydratmenge in Form von Nudeln, Weizenbrot, Reis, Müsli, Zucker und Kartoffeln zu reduzieren, insbesondere auf Weizenprodukte und zuckerhaltige Produkte sollte verzichtet werden. Als Alternative zu Weizenprodukten sollten sie auf glutenfreie, unbearbeitete Alternativen wie Buchweizen, Quinoa, Amaranth und Hirseprodukte zurückgreifen. Anstelle von Weizenbrot wurde der Konsum von Dinkel-, Emmer- oder Einkornbrot empfohlen.

Gleichzeitig wurde den Probanden empfohlen, ihren Gemüsekonsum deutlich zu erhöhen. Obst sollte aufgrund des hohen Fruktosegehalts nur in Maßen verzehrt werden, mit zwei bis maximal drei Portionen pro Tag. Besonders Beeren sollten vermehrt verzehrt werden.

Auf Obstsäfte, Limonaden und gesüßte Getränke sollte weitgehend verzichtet werden.

#### *2. Fettsäuren optimieren*

Den Probanden wurde empfohlen, vermehrt Omega 3-Fettsäuren in Form von Leinöl, Walnüssen, Hanfsamen und Fisch zu sich zu nehmen. Fisch sollte mindestens zwei Mal pro Woche gegessen werden, vorzugsweise Hering und Makrele. Die pflanzlichen Omega 3-Spender in Form von Leinöl, Walnüssen und Hanfsamen sollten möglichst täglich verwendet werden (vgl. Kapitel 2).

Gleichzeitig sollten die Probanden ihren Konsum an Omega 6-Fettsäuren reduzieren. Hierfür sollten sie die Omega 6-reichen Öle wie Sonnenblumenöl, Distelöl und Erdnussöl nicht mehr verwenden. Margarine und Fertigprodukte sollten aufgrund des hohen Omega 6-Gehalts ebenfalls gemieden werden (vgl. Kapitel 2).

Die empfohlenen Fette waren: Olivenöl, Butter, Butterschmalz und Kokosöl.

Milchprodukte sollten in der Vollfettvariante konsumiert werden. Die Probanden sollten auf die Qualität der Milchprodukte achten. Milchprodukte sollten Bio-Qualität haben und nicht homogenisiert sein. Trotz des hohen Gehalts an Omega 6-Fettsäuren sollten Nüsse konsumiert werden, da große Mengen Omega 6-Fettsäuren bei den konzentrierten Fettsäuren (z.B. Ölen) eingespart wurden. Ein regelmäßiger Konsum von Walnüssen, die einen hohen Omega 3-Fettsäuregehalt haben, wurde propagiert. Dunkle Schokolade, mit wenig zusätzlichem Zucker, ab einem Kakaogehalt von mindestens 70% konnte regelmäßig konsumiert werden.

### *3. Qualitativ hochwertiges Eiweiß einsetzen:*

Bei Fleischprodukten wurde empfohlen, auf die Qualität des Fleisches zu achten. Die Probanden sollten beim Konsum von Eiern und Fleischprodukten auf eine artgerechte Tierhaltung achten. Eier sollten vorwiegend aus Freilandhaltung oder in Bio-Qualität gekauft werden. Eier aus Bodenhaltung sollten nicht konsumiert werden. Bei Fleisch wurde empfohlen, Weiderind, Wild und Fleisch von freilaufenden Hühnern und Schweinen zu konsumieren anstatt Fleisch von Tieren aus konventioneller Haltung. Der Fleischkonsum sollte auf zwei Mal pro Woche reduziert werden. Bei Fischprodukten wurde empfohlen, vermehrt Wildfang oder Bio-Qualität zu verwenden anstatt Fisch von konventionellen Zuchtbetrieben. Der Konsum von Makrele und Hering wurde empfohlen.

Bei eiweißhaltigen Milchprodukten wie Quark, Joghurt oder Käse sollte darauf geachtet werden, dass diese möglichst wenig bearbeitet waren und keine Zusatzstoffe wie Zucker oder Süßungsmittel enthielten. Rohmilchkäse sollte einem pasteurisierten Käse vorgezogen werden.

Pflanzliche Eiweißquellen wie Linsen, Erbsen, Bohnen, Hanfsamen und Nussmehle sollten die Eiweißaufnahme aus tierischen Produkten ergänzen.

### *4. Kräuter und Gewürze verwenden*

Die Probanden sollten täglich Kräuter und Gewürze verwenden. Die Art der Kräuter wurde nicht spezifiziert. Wichtig war, dass eine bunte Vielfalt verwendet wurde. Eine Alternative zu frischen Kräutern waren gefrorene Bio-Kräuter. Bei Gewürzen sollten die Probanden täglich große Mengen zu sich nehmen. Die Verwendung von Kurkuma, Ingwer, Chili, Pfeffer, Zimt und Kakao wurde den Probanden aufgrund des hohen Gehalts an sekundären Pflanzenstoffen nahegelegt (vgl. Kapitel 2).

### *5. Super-Foods*

Der letzte Baustein der speziellen Ernährung beinhaltete den Konsum von sogenannten „Super-Foods für Rheuma“. Diese Lebensmittel besitzen eine starke entzündungssenkende Wirkung. Folgende Lebensmittel wurden als Super-Foods empfohlen:

- Zwiebeln
- Brokkoli und Senf
- Gesäuertes, fermentiertes Gemüse

- Rote Beete
- Keimlinge und Sprossen

Diese Lebensmittel sollten möglichst täglich eingesetzt werden. Für die eigene Züchtung der Keimlinge bekamen die Probanden ein Keimgerät der Firma Biosnacky, AVogel.

### *Nährstoffe*

Parallel zur speziellen Ernährungsweise sollten die Probanden täglich Nährstoffe mit entzündungssenkendem Potenzial einnehmen. Diese wurden zum Teil speziell für die Studie angefertigt und zum Teil von der Firma ultraEnergieprodukte gestellt. Die Nährstoffe sollten die Probanden während der gesamten neun Monate täglich einnehmen. Hierbei handelte es sich um Kapseln und einen flüssigen pflanzlichen Extrakt aus Ackerschachtelhalm. Die Kapseln und der flüssige Extrakt enthielten folgende Inhaltsstoffe, die alle in wissenschaftlichen Studien ein entzündungssenkendes Potenzial zeigten (vgl. Kapitel 2).

### *Täglich eingenommene Vitamine und Mineralien*

- 180 µg Vitamin K<sub>2</sub>
- 45 µg Vitamin D<sub>3</sub>
- 1,8 mg natürliches β-Carotin
- 4,2 mg Vitamin B<sub>6</sub>
- 75 µg Vitamin K<sub>1</sub>
- 165 µg Selen

### *Täglich eingenommene Pflanzenextrakte*

- 550 mg Brennnessel-Extrakt
- 200 mg Pycnogenol
- 300 mg Kurkumaextrakt
- 150 mg Pfeffer
- 50 mg Ingwerextrakt
- 4 g Ackerschachtelhalmkonzentrat pro Teelöffel

### *Täglich eingenommene sonstige Nährstoffe*

- 1200 mg Oligofruktose
- 1500 mg Glucosaminsulfat
- 800 mg Chondroitinsulfat
- 10 Millionen gesunde Darmbakterien (Lactobacillus rhamnosus R11)
- 300 mg Krillöl
- 500 mg Fischöl
  - Die aufgenommene Gesamtmenge an EPA und DHA in Fisch und Krillöl lag bei 85 mg EPA und bei 300 mg DHA.

#### *4.3.5 Übermittlung der speziellen Ernährungsweise*

Übermittelt wurde die spezielle Ernährungsweise durch einen Workshop. Der Ernährungsworkshop war in einen theoretischen und einen praktischen Teil aufgeteilt. Der theoretische Teil beinhaltete einen Vortrag und der praktische Teil bestand aus einem Kochworkshop in der Küche, bei dem die Probanden mit den empfohlenen Lebensmitteln vertraut gemacht wurden.

##### *Theoretischer Teil*

Die fünf Bausteine zur entzündungssenkenden Ernährung wurden den Probanden in einem circa zweistündigen Vortrag vorgestellt. Im Anschluss hatten die Probanden die Chance, persönliche Fragen zu stellen und sich Unklarheiten erläutern zu lassen. Den Probanden wurde ein Ernährungsbooklet ausgehändigt, das die fünf Bausteine zur speziellen Ernährung erklärte. Im Anschluss bekamen die Probanden Informationen über die speziellen Nährstoffe, die sie in den kommenden neun Monaten zu sich nehmen sollten. Nach dem theoretischen Teil folgte ein praxisbezogener Ernährungs-Teil.

##### *Praktischer Teil*

Im praktischen Teil des Ernährungsworkshops wurde den Probanden gezeigt, wie alternative Getreidesorten wie Quinoa, Amaranth, Hirse und Buchweizen zubereitet werden. Ihnen wurde erklärt, wie man Gemüse einsäuert und wie man mit dem Sprossengerät der Firma AVOGEL Sprossen züchtet. Anschließend wurden den Probanden drei Rezepte vorgestellt (Gewürzquark, Gewürzschokolade und ein Kräuter-Rote-Beete-Getränk). Diese Rezepte sind schnell zubereitet und enthalten zahlreiche der propagierten Nährstoffe: Gewürze, Kräuter, Kakao, rote Beete, Leinöl und Kokosöl. Zum Abschluss wurden den Probanden die verschiedenen Öle und Fette vorgestellt, die sie in den neun Monaten vermehrt zu sich nehmen sollten. Während des gesamten Workshops hatten die Probanden die Möglichkeit, individuelle Fragen zu stellen.

##### *Ernährungsbooklet*

Im Ernährungsbooklet waren häufig konsumierte Lebensmittel der jeweiligen Bausteine in eine Art Ampelsystem eingeteilt. Rot markiert waren alle Lebensmittel, die fast nie gegessen werden sollten, gelb waren die Lebensmittel, die moderat eingesetzt werden konnten. Moderat bedeutete, dass die gelben Lebensmittel maximal einmal täglich in kleiner Portion konsumiert wurden. Grün waren die Lebensmittel, die ohne Begrenzung und in großen Mengen konsumiert werden sollten. Das Ernährungsbooklet beinhaltete einfache Rezepte, die der speziellen Ernährungsweise entsprachen. Zusätzlich enthielt das Booklet Anleitungen zum Kochen der alternativen Pseudogetreide, zur Herstellung von gesäuertem Gemüse und zur Züchtung von eigenen Sprossen. Das Booklet enthielt ein Tagebuch, in dem der Proband selbst protokollieren konnte, wie es ihm während der Studie ging. Hierfür sollte er wöchentlich angeben, wie er sich gefühlt hat, wie sein Körpergefühl

war und wann es ihm besonders gut ging. Dieses Tagebuch war nur für den Probanden und wurde nicht in der Studie analysiert. Das Booklet enthielt Kühlschrank- und Bett-Notizzettel, auf die die Probanden ihre fünf individuellen Schritte eintragen sollten, die sie sofort umsetzen wollten. Ob diese Notizen ausgefüllt und aufgehängt wurden, wurde nicht überprüft.

### *Einhalte-Tagebuch*

Um zu überprüfen, ob die Probanden sich an die propagierte Ernährungsweise hielten und die Nährstoffe einnahmen, füllten sie täglich ein „Einhalte-Tagebuch“ aus. Für die Einnahme der Nährstoffe sollten sie ankreuzen, ob die Nährstoffe genommen wurden oder nicht. Zur Überprüfung der speziellen Ernährungsweise schätzten sich die Probanden selbst ein und bewerteten sich. Die Bewertungsskala umfasste vier Möglichkeiten (-, 0, +, +++).

- +++ bedeutete, dass sie sehr viel umgesetzt hatten,
- + bedeutete, dass sie die Empfehlungen größtenteils umgesetzt hatten
- 0 bedeutete, dass sie die Empfehlungen zum Teil umgesetzt hatten
- - bedeutete, dass sie die Empfehlungen nicht umgesetzt hatten.

Zur Bewertung wurde jede der fünf Kategorien (wenig Kohlenhydrate, Optimierung der Fettsäuren, qualitativ hochwertiges Eiweiß, Kräuter, Gewürze und Superfoods) einzeln aufgelistet. Für die Einnahme der Nährstoffe mussten die Probanden täglich ankreuzen, ob sie die Nährstoffe genommen hatten.

### *Compliance*

Anhand des Einhalte-Tagebuchs wurde eine Gesamt-Compliance-Score berechnet. Die Gesamt-Compliance wurde weiter unterteilt in die Compliance der Ernährungsweise und in die Compliance für die Einnahme der Nährstoffe.

Für die Ernährungsweise wurden folgende Punkte verteilt:

- +++ = 3 Punkte
- + = 2 Punkte
- 0 = 1 Punkt
- - = 0 Punkte

Diese Punkte wurden wöchentlich addiert und es ergab sich eine Compliance-Score für die Einhaltung der propagierten Ernährungsstrategie.

Bei der Compliance der Nährstoffe wurde von einem Ausgangswert von 100% ausgegangen bei vollständiger Einnahme aller Nährstoffe. Wurden einzelne Nährstoffe nicht eingenommen, wurde pro nicht eingenommenem Nährstoff ein Prozent von der Gesamtsumme abgezogen. Alle Nährstoffe wurden hierbei gleich gewertet.

Die Compliance wurde zu allen drei Zeitpunkten der Untersuchungen abgefragt.

## 4.4 Methoden der Standardisierung

Damit man die zwei Gruppen besser miteinander vergleichen konnte und damit die Vergleichbarkeit zwischen den vier Zeitpunkten gewährleistet werden konnte, wurden Maßnahmen zur Standardisierung durchgeführt.

### *Ernährungsweise vor der Studie*

Vor Beginn der Studie führte jeder Proband ein fünftägiges Ernährungstagebuch um zu analysieren, ob die zwei Gruppen vor Beginn der Studie eine ähnliche Ernährungsweise verfolgten. Hierfür erfassten die Probanden ihre Essgewohnheiten eigenständig über einen Zeitraum von fünf Tagen und protokollierten, was sie tranken. In den fünf Tagen sollte das Wochenende (Samstag und Sonntag) eingeschlossen sein, da sich bei vielen Menschen die Ernährungsweise am Wochenende von der Ernährungsweise während der Woche unterscheidet.

### *Messungen und Messabläufe*

Bei den Messungen wurde darauf geachtet, dass die einzelnen Messungen immer zur selben Zeit (+/-2 Stunden) stattfanden. Die Messungen wurden in beiden Gruppen vorzugsweise morgens und immer in der gleichen Reihenfolge durchgeführt. Beide Gruppen hörten dieselbe Musik bei der HRV-Messung. Zur besseren Vergleichbarkeit der Blutwerte IL-6 und CRP wurden diese an dasselbe Labor zur Auswertung geschickt.

## 4.5 Statistik

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Software SPSS Statistics 19.0 (IBM Statistics, USA) für Windows durchgeführt. Die gesamten Parameter wurden vor der Weiterverarbeitung mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft und mit einer zusätzlichen Histogrammanalyse analysiert. Bei metrischen Daten und gegebener Normalverteilung wurden die Daten mit parametrischen Tests weiterverarbeitet. Lag keine Normalverteilung vor, wurden die Daten mit nicht-parametrischen Tests weiterverarbeitet. Die Ausgangsdaten der zwei Gruppen (EG und KG) in Bezug auf Anthropometrie, Krankheitsparameter, Lebensqualität und Essgewohnheiten wurden mithilfe von t-Tests verglichen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.

Zur Überprüfung der Compliance der Ernährungsgruppe wurde eine einfaktorielle Analyse mit mehreren Messwiederholungen verwendet.

Die Veränderung von EG und KG in ihrem jeweiligen Essverhalten wurde mit t-Tests mit verbundenen Messwerten analysiert.

Die Daten zur Veränderung des Gewichts und des BMIs wurden mit einer einfaktoriellen Anova mit Messwiederholungen (Gruppe und Zeit) weiterverarbeitet. Für die Untersuchung der Haupteffekte der Studie wurden die Ergebnisse des SF-36 mit einer einfaktoriellen Anova mit Messwiederholungen weiterverarbeitet, da

normalverteilte Daten vorlagen. Bei den restlichen Untersuchungsparametern lag keine Normalverteilung vor. Diese Daten wurden im ersten Schritt mit einem Wilcoxon-Test analysiert, um den Unterschied im Verlauf zwischen Beginn (t1) und Ende der Studie (t4) zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt. In einem weiteren Schritt wurden diese Daten mit einem Man-Whitney-U-Test zu allen Zeitpunkten zwischen den Gruppen EG und KG verglichen. Die Ergebnisse wurden ebenfalls als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Tabelle 3 zeigt die verwendeten Tests zur Analyse der Daten.

Tabelle 3. Übersicht der vorhandenen Daten, Art der Daten (metrisch oder normalverteilt) und die durchgeführte statistische Analyse in SPSS

Daten	Art der Daten	Verwendete Analyse
Ausgangsdaten	Metrisch, normalverteilt	t-Test mit nicht verbundenen Stichproben
	Metrisch, nicht normalverteilt	Man-Whitney-U-Test
Compliance	Metrisch, normalverteilt	ANOVA mit mehreren Messwiederholungen
Veränderung der Essgewohnheiten	Metrisch, normalverteilt	t-Test mit verbundenen Stichproben
Veränderung des Gewichts und des BMIs	Metrisch, normalverteilt	ANOVA mit Messwiederholungen
Haupteffekte		
Skalen SF-36	Metrisch, normalverteilt	ANOVA mit Messwiederholungen
CRP, BSG, IL-6, Handbeweglichkeit, Handkraft, Krankheitsaktivität	Metrisch, nicht normalverteilt	Schritt 1: Wilcoxon Schritt 2: Man-Whitney U-Test
<i>Parameter der HRV</i> SDNN, RMSSD, pNN50, SD1, SD2	Metrisch, nicht normalverteilt	Wilcoxon
HR, LF, HF	Metrisch, normalverteilt	t-Test mit verbundenen Stichproben

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Die Hypothesen der Studie wurden mit folgenden Variablen überprüft: Skalen des SF-36, verschiedene



Parameter der HRV, Blutwerte BSG, CRP, IL-6, Handbeweglichkeit, Handkraft und Krankheitsaktivität.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Analyse der Ausgangssituation

#### 5.1.1 Anthropometrie, Krankheitsparameter und Lebensqualität

Für die Analyse der Ausgangssituation wurden verschiedene Parameter wie Geschlecht, Alter, Gewicht, BMI und Größe der Probanden analysiert. Die Ausgangswerte für die abhängigen Variablen Beweglichkeit, Handkraft, IL-6, BSG, CRP, die Krankheitsaktivität, die Punktzahl der Summenskalen und der Subskalen des SF-36 zur Analyse der Lebensqualität wurden ebenfalls erfasst.

Die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede in der Größe der Probanden ( $1,71 \pm 0,07$  m vs.  $1,65 \pm 0,07$  m) und eine Tendenz zu unterschiedlichem Gewicht zwischen den Gruppen ( $75,0 \pm 13,9$  kg vs.  $69,6 \pm 10,1$  kg). Der höhere Anteil an Männern in der EG vs. KG ( $m=7$  vs.  $m=3$ ) erklärt diese Unterschiede. Eine Homogenität der Gruppen in Bezug auf Geschlecht lag nicht vor.

Zwischen den Gruppen bestand vor Beginn der Studie in den meisten Krankheitsparametern kein signifikanter Unterschied. Die Palmarflexion unterschied sich zwischen den Gruppen. Die KG zeigte eine deutlich schlechtere Palmarflexion von  $63,6 \pm 19,0^\circ$  (EG) vs.  $44,7 \pm 14,8^\circ$  (KG). Ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Unterschied ( $p=,69$ ) in den Ausgangswerten ergab sich für die Handkraft von  $25,1 \pm 15,3$  kg in der EG im Vergleich zu  $14,2 \pm 9,2$  kg in der KG, was ebenfalls durch die Geschlechterungleichheit bedingt ist. Des Weiteren zeigten sich die Differenzen in den Ausgangs-Punktzahlen für die Krankheitsaktivität von  $18,2 \pm 13,3$  in der EG im Vergleich zu  $12,6 \pm 8,2$  in der KG und dem psychischen Wohlbefinden  $69,6 \pm 15,7$  (EG) vs.  $59,7 \pm 20,5$  (KG), ohne Signifikanz zu erreichen ( $p=,118$  und  $p=,146$ ).

Die Analyse der Ausgangssituation der verschiedenen HRV-Parameter ergab signifikante Unterschiede in fast allen Parametern der HRV zu Beginn der Studie zwischen den Gruppen. Die SDNN der EG lag bei  $52,6 \pm 29,6$  ms und in der KG bei  $26,3 \pm 7,5$  ms, die RMSSD lag bei  $60,5 \pm 41,9$  ms in der EG und bei  $26,7 \pm 10,5$  ms in der KG, pNN50 lag bei  $29,8 \pm 25,6$  % in der EG und bei  $7,3 \pm 8,4$  % in der KG. Ebenfalls deutlich bessere Werte der EG im Vergleich zur KG zeigten die Werte der SD1 ( $42,8 \pm 29,7$  ms vs.  $18,9 \pm 7,4$  ms) und der SD2 ( $59,8 \pm 31,8$  ms vs.  $31,8 \pm 8,5$  ms). Keine Unterschiede zu Beginn der Studie ergaben sich für die HR ( $60,6 \pm 13,6$  min<sup>-1</sup> vs.  $66,7 \pm 9,7$  min<sup>-1</sup>), die LF ( $54,8 \pm 18,3$  ms<sup>2</sup> vs.  $56,0 \pm 17,1$  ms<sup>2</sup>) und die HF ( $45,1 \pm 18,2$  ms<sup>2</sup> vs.  $43,9 \pm 17,1$  ms<sup>2</sup>). Die Werte der HRV-Analyse zu Beginn der Studie sind in Tabelle 5 dargestellt.

#### Drop-Outs

Aus der ursprünglich rekrutierten EG ( $n=20$ ) entschieden sich zwei Probandinnen nach dem Workshop, die Studie nicht zu beginnen, zwei weitere Probandinnen brachen die Studie nach drei Monaten ab - wegen Schwangerschaft und aufgrund der Herausforderung, die propagierte Ernährungsweise umzusetzen. Ein Proband

wurde nicht in die Analyse eingeschlossen, da persönliche Ereignisse des Probanden die Ergebnisse der Studie verzerrt hätten. In der KG gab es keine Drop-Outs.

Tabelle 4. Vergleich der Ausgangssituation in Bezug auf Anthropometrie (Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI) und die erfassten Parameter (Beweglichkeit, Handkraft, Blutwerte, Krankheitsaktivität, Lebensqualität)

	<b>EG (n= 15)</b> <b>MW ± SD</b>	<b>KG (n= 16)</b> <b>MW ± SD</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht</b>	m= 7 w= 8	m= 3 w=13	
<b>Alter (Jahre)</b>	52,2±14,7	52,1± 6,6	,986
<b>Gewicht (kg)</b>	75,0±13,9	69,6±10,1	,226
<b>Größe (m)</b>	1,71±0,07	1,65±0,07	,013*
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,4± 3,4	25,5± 3,3	,904
<b>Beweglichkeit</b>			
<b>Dorsalextension (Grad)</b>	41,5±13,8	44,8±15,6	,423
<b>Palmarflexion (Grad)</b>	63,6±19,0	44,7±14,8	,004
<b>Handkraft Gesamt (kg)</b>	25,1±15,3	14,2± 9,2	,069
<b>Männer</b>	39,6± 5,7	23,6±16,3	,137
<b>Frauen</b>	12,4± 6,6	12,0± 5,7	1,000
<b>Blutwerte</b>			
<b>Interleukin-6 (ng/l)</b>	4,7± 4,9	2,7± 2,3	,337
<b>Blutsenkung (mm/h)</b>	15,3±13,9	14,8±11,5	,890
<b>CRP (mg/l)</b>	4,4± 7,5	3,3± 4,1	,621
<b>Krankheitsaktivität</b> (0-76, 0= keinerlei Aktivität, 76= höchste Aktivität)	18,2±13,3	12,6± 8,2	,118
<b>Körperliche Summenskala (0-100)</b>	40,7± 9,1	41,5± 7,5	,786
<b>Psychische Summenskala (0-100)</b>	45,1±11,8	42,5±15,7	,609
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU) (0-100)</b>	73,7±22,6	69,7±13,1	,558
<b>Körperliche Rollenfunktion (KÖRO) (0-100)</b>	40 ±47,1	48,4±46,1	,618
<b>Körperliche Schmerzen (SCHM) (0-100)</b>	54,7±23,1	48,3±12,7	,346
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES) (0-100)</b>	56,9±20,7	55,0±10,3	,756
<b>Vitalität (VITA) (0-100)</b>	45,0+14,3	49,1±21,0	,537
<b>Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) (0-100)</b>	73,3±22,6	76,6±22,8	,695
<b>Emotionale Rollenfunktion (EMORO) (0-100)</b>	73,3±40,2	64,6±41,2	,555

	EG (n= 15) MW ± SD	KG (n= 16) MW ± SD	p
<b>Psychisches Wohlbefinden (PSYC) (0-100)</b>	69,6±15,7	59,7±20,5	,146

Tabelle 5. Vergleich der Ausgangssituation in Bezug auf verschiedene Parameter der HRV (HR, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF, SD1, SD2)

	EG (n= 12) MW ± SD	KG (n= 10) MW ± SD	p
<b>HR (min<sup>-1</sup>)</b>	60,6±13,6	66,7± 9,7	,456
<b>SDNN (ms)</b>	52,6±29,6	26,3± 7,5	,003*
<b>RMSSD (ms)</b>	60,5±41,9	26,7±10,5	,030*
<b>pNN50 (%)</b>	29,8±25,6	7,3± 8,4	,036*
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	54,8±18,3	56,0±17,1	,674
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	45,1±18,2	43,9±17,1	,674
<b>SD1 (ms)</b>	42,8±29,7	18,9± 7,4	,030*
<b>SD2 (ms)</b>	59,8±31,8	31,8± 8,5	,030*

### 5.1.2 Analyse der Essgewohnheiten vor Beginn der Studie

Die in Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass sich die Essgewohnheiten zwischen den Gruppen vor Beginn der Studie im prozentualen Anteil des Fettgehalts (39,6±7,1 % vs. 34,7±5,5 %) sowie des Kohlenhydrat-Anteils (43±7,9 % vs. 49,0±6,2 %) unterschieden. Alle anderen erfassten Parameter des Essverhaltens unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Tabelle 6. Darstellung der Essgewohnheiten (täglich konsumierte Kilokalorien, prozentualer Anteil von Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate und Alkohol, sowie Ballaststoffe, Omega 6 zu Omega 3 Verhältnis, Fruktosekonsum) von EG und KG zu Beginn der Intervention

	EG MW ± SD	KG MW ± SD	p
<b>Kilokalorien</b>	2344±644	2155±524	,375
<b>% Eiweiß</b>	14,3± 2,2	14,7± 2,5	,681
<b>% Fett</b>	39,6± 7,5	34,7± 5,5	,045*
<b>% KH</b>	43,0± 7,9	49,0± 6,2	,026*
<b>% Alkohol</b>	3,2± 7,3	1,6± 2,5	,424
<b>Wasserlösliche Ballaststoffe (g)</b>	5,4± 1,5	6,3± 2,1	,167
<b>Omega 6 zu Omega 3 Verhältnis</b>	9,4± 6,1	7,8± 3,7	,399
<b>Fruktosekonsum (g)</b>	38,6±11,3	38,9±12,9	,880

### 5.1.3 Analyse der Ausgangssituation zur Medikamenteneinnahme

In Tabelle 7 ist die Medikamenteneinnahme vor Beginn der Studie dargestellt. In der EG nahmen drei Patienten NSARs, acht nahmen Glukokortikoide, sieben Patienten DMARDs und drei Patienten nahmen Medikamente für andere Erkrankungen. In der KG nahmen zwei Patienten NSARs, alle Patienten nahmen Glukokortikoide und DMARDs und fünf Patienten nahmen weitere Medikamente für andere Erkrankungen. Zu Beginn der Studie war die Anzahl der eingenommenen Medikamente deutlich höher in der KG als in der EG.

Tabelle 7. Übersicht der Anzahl der eingenommenen Medikamente und Art der Medikamente von EG und KG zu Beginn der Intervention.

	EG	KG
<b>NSAR</b>	3	2
<b>Glukokortikoide</b>	8	16
<b>DMARD</b>	7	16
<b>Medikamente für andere Erkrankungen</b>	3	5

### 5.2 Analyse der Compliance

Die in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse zeigen im Verlauf der Studie keine Veränderung der Compliance in der Einhaltung der Ernährungsweise. Die Compliance für die Ernährung lag nach drei Monaten bei 67,4±12,9 Prozent, reduzierte sich leicht auf 62,7±18,3 Prozent in den zweiten drei Monaten der Studie und stieg wieder an auf 67,0±14,6 in den letzten drei Monaten der Studie. Ähnlich sah es bei der Einnahme der Nährstoffe aus. Es lag keine signifikante Veränderung in der Compliance vor. In den ersten drei Monaten lag die Compliance zur Einnahme der Nährstoffe bei 92,3±11,3 Prozent, reduzierte sich auf 89,9±13,1 in den zweiten drei Monaten und stieg in den letzten drei Monaten der Studie wieder leicht an auf 91,5±13,2 Prozent.

Tabelle 8. Compliance der EG im Verlauf der Intervention zur vorgegebenen Ernährungsweise und zur Nährstoffaufnahme (Ergebnisse der multivariaten ANOVA)

	Compliance (%) (Monat 1-3) MW ± SD	Compliance (%) (Monat 4-6) MW ± SD	Compliance (%) (Monat 7-9) MW ± SD	p
<b>Ernährung</b>	67,4±12,9	62,7±18,3	67,0±14,6	,303
<b>Nährstoffe</b>	92,3±11,3	89,9±13,1	91,5±13,2	,714

### 5.3 Analyse der Veränderung des Essverhaltens

Die in Tabelle 9 dargestellten Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion des Omega 6 zu Omega 3 Verhältnisses von  $9,4 \pm 6,1$  auf  $5,6 \pm 3,1$  in der EG, nicht jedoch in der KG ( $7,8 \pm 3,7$  vs.  $8,1 \pm 2,8$ ). Die Analyse zeigte ebenfalls eine fast signifikante Reduktion im Fruktosekonsum in der EG von  $38,6 \pm 11,3$  g auf  $31,9 \pm 9,3$  g, sowie eine nicht signifikante Tendenz zur Reduktion des Kohlenhydratanteils in der Ernährung von  $43 \pm 7,9$  % auf  $40,4 \pm 11$  % und eine Tendenz zum Anstieg des prozentualen Fettanteils in der Ernährung von  $39,6 \pm 7,5$  % auf  $42,7 \pm 8,2$  % in der EG.

In der KG ergab sich eine nicht signifikante Tendenz zur Reduktion der Gesamtkalorienzahl von  $2155 \pm 524$  kcal auf  $2032 \pm 458$  kcal und eine signifikante Reduktion des prozentualen Anteils von Eiweiß von  $14,7 \pm 2,5$  % auf  $13,4 \pm 2,1$  % in der Ernährung. Alle anderen Parameter unterschieden sich nicht signifikant vor und nach der Intervention.

Tabelle 9. Darstellung der Essgewohnheiten der EG zu Beginn der Intervention (t1) und zum Schluss der Intervention (t4)

		t1	t4	p
<b>Kilokalorien</b>	EG	2344±644	2328±542	,925
	KG	2155±524	2032±458	,199
<b>% Eiweiß</b>	EG	14,3± 2,2	14,2± 3,3	,902
	KG	14,7± 2,5	13,4± 2,1	,008*
<b>% Fett</b>	EG	39,6± 7,5	42,7± 8,2	,113
	KG	34,7± 5,5	35,3± 5,8	,642
<b>% KH</b>	EG	43,0± 7,9	40,4± 11	,217
	KG	49,0± 6,2	49,1± 7,5	,938
<b>% Alkohol</b>	EG	3,2± 7,3	2,7± 5,1	,625
	KG	1,6± 2,5	2,0± 2,8	,270
<b>Wasserlösliche Ballaststoffe (g)</b>	EG	5,4± 1,5	5,5± 2,3	,762
	KG	6,3± 2,1	6,0± 1,8	,553
<b>Omega 6 zu Omega 3 Verhältnis</b>	EG	9,4± 6,1	5,6± 3,1	,034*
	KG	7,8± 3,7	8,1± 2,8	,811
<b>Fruktosekonsum (g)</b>	EG	38,6±11,3	31,9± 9,3	0,58
	KG	38,9±12,9	35,7±15,0	,353

### 5.4 Analysen der Veränderung von Gewicht und BMI

Die Analyse des Gewichts und des BMI ergab eine signifikante Veränderung beider Parameter in der EG. Das Gewicht reduzierte sich von  $75,0 \pm 13,9$  kg auf  $72,7 \pm 13,1$

kg, der BMI reduzierte sich von  $25,4 \pm 3,4$  auf  $24,6 \pm 3,1$ . In der KG veränderte sich weder das Gewicht ( $69,6 \pm 10,1$  kg vs.  $69,3 \pm 10,0$  kg) noch der BMI ( $25,5 \pm 3,3$  vs.  $25,4 \pm 3,2$ ). Die Veränderungen von Gewicht und BMI sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10. Darstellung des Gewichts und des BMIs in EG und KG zu Beginn der Intervention (t1) und nach Beendigung der Intervention (t4)

		t1	t4	p
<b>Gewicht (kg)</b>	EG	$75,0 \pm 13,9$	$72,7 \pm 13,1$	,001*
	KG	$69,6 \pm 10,1$	$69,3 \pm 10,0$	
<b>BMI</b>	EG	$25,4 \pm 3,4$	$24,6 \pm 3,1$	,002*
	KG	$25,5 \pm 3,3$	$25,4 \pm 3,2$	

## 5.5. Analyse der Medikamenteneinnahme

Die Medikamentenaufnahme wurde in der EG deutlich verändert. In der EG veränderten alle Patienten außer einem ihre Medikamentenaufnahme im Verlauf der Studie. Zu Beginn nahmen drei Patienten der EG NSARs, die von allen Patienten in der EG im Verlauf der Studie abgesetzt wurden. Von den ursprünglichen acht Patienten in der EG, die zu Beginn der Studie Glukokortikoide einnahmen, setzten vier die Glukokortikoide komplett ab. Insgesamt reduzierten sieben der acht Patienten die Einnahme. Zu Beginn der Studie nahmen sieben Patienten in der EG DMARDs. Diese wurden von vier Patienten reduziert.

In der KG lag die Medikamenteneinnahme zu Beginn deutlich höher. Alle Probanden nahmen eine Form von Glukokortikoiden und DMARDs. In der KG wurden die Medikamente im Verlauf der Studie nur leicht verändert: Zwei Probanden erhöhten die DMARDs und zwei Probanden reduzierten die DMARDs. In Tabelle 11 ist der Verlauf der Medikamenteneinnahme aufgelistet.

Tabelle 11. Übersicht über die Anzahl der Teilnehmer und deren Einnahme an Medikamenten im Verlauf der Studie (Reduktion, Absetzung, Erhöhung)

		Zu Beginn der Studie	Reduktion der Dosierung	Absetzung	Erhöhung
<b>NSAR-Einnahme (# Teilnehmer)</b>	EG	3	0	3	0
	KG	2	0	0	0
<b>Glukokortikoide-Einnahme (# Teilnehmer)</b>	EG	8	3	4	0
	KG	16	2	0	0
<b>DMARD-Einnahme (# Teilnehmer)</b>	EG	7	4	0	0
	KG	16	2	0	2
<b>Einnahme anderer</b>	EG	3	0	0	0

<b>Medikamente für sonstige Erkrankungen Teilnehmer)</b>	<b>(#</b>	<b>KG</b>	5	0	0	0
--	-----------	-----------	---	---	---	---

## 5.6 Analyse der Veränderung der abhängigen Variablen

### 5.6.1 Analyse der abhängigen Variablen (Innersubjektfaktoren)

Die Analyse der abhängigen Variablen ergab in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Veränderung in den Kraftwerten. Eine Tendenz zur Verbesserung der Kraftwerte konnte bei der EG von  $25,1 \pm 15,3$  kg auf  $27,7 \pm 14,8$  kg beobachtet werden. Die Dorsalextension nahm bei der EG leicht zu von  $41,5 \pm 13,8^\circ$  auf  $44,2 \pm 11,7^\circ$  und in der KG leicht ab von  $44,8 \pm 15,6^\circ$  auf  $41,3 \pm 17,4^\circ$ . Die Veränderungen waren in keiner Gruppe signifikant ( $p = ,70$  und  $p = ,71$ ). Die Palmarflexion veränderte sich in der EG nicht ( $63,6 \pm 19,0^\circ$  vs.  $63,7 \pm 16,5^\circ$ ). In der KG wurde eine Verbesserung von  $44,7 \pm 14,8^\circ$  auf  $50,7 \pm 16,4^\circ$  beobachtet.

Ein Anstieg des CRP-Wertes ( $4,4 \pm 7,5$  vs.  $8,7 \pm 10,3$ ) und des IL-6-Wertes ( $4,7 \pm 4,9$  vs.  $9,7 \pm 9,7$ ) von t1 zu t4 lag in der EG vor. Die BSG veränderte sich nicht. In der KG stieg der IL-6-Wert signifikant von  $2,7 \pm 2,3$  auf  $7,1 \pm 6,6$  an. Die Blutsenkung stieg ebenfalls an von  $14,8 \pm 11$  auf  $21,9 \pm 14,1$ . Der CRP-Wert veränderte sich nicht. Die Krankheitsaktivität reduzierte sich in der EG von einer Punktzahl von  $18,2 \pm 13,3$  auf  $8,2 \pm 7,0$ . Keine Veränderung in der Krankheitsaktivität wurde in der KG beobachtet ( $12,6 \pm 8,1$  vs.  $12,2 \pm 10,1$ ). In der folgenden Tabelle sind die Veränderungen der abhängigen Variablen dargestellt.

Tabelle 12. Darstellung der Innersubjektfaktoren der erfassten Parameter (Dorsalextension, Palmarflexion, Kraft, Blutwerte (CRP, BSG, IL-6), und Krankheitsaktivität) zu Beginn der Intervention (t1) und nach neun Monaten (t4) (Ergebnisse des Wilcoxon-Test, \* für  $p < 0,05$  und \*\* für  $p < 0,01$ )

		t1	t4	p
<b>Dorsalextension (Grad)</b>	EG	$41,5 \pm 13,8$	$44,2 \pm 11,7$	,70
	KG	$44,8 \pm 15,6$	$41,3 \pm 17,4$	,71
<b>Palmarflexion (Grad)</b>	EG	$63,6 \pm 19,0$	$63,7 \pm 16,5$	,932
	KG	$44,7 \pm 14,8$	$50,7 \pm 16,4$	,28
<b>Kraft (kg)</b>	EG	$25,1 \pm 15,3$	$27,7 \pm 14,8$	,177
	KG	$14,2 \pm 9,2$	$14,1 \pm 11,0$	,941
<b>Blutwert CRP (mg/l)</b>	EG	$4,4 \pm 7,5$	$8,7 \pm 10,3$	,011*
	KG	$3,3 \pm 4,1$	$3,4 \pm 3,2$	,979
<b>Blutwert BSG (mm/h)</b>	EG	$15,3 \pm 13,9$	$14,8 \pm 12,0$	,937
	KG	$14,8 \pm 11,5$	$21,9 \pm 14,1$	,004*
<b>Blutwert IL-6 (ng/l)</b>	EG	$4,7 \pm 4,9$	$9,7 \pm 9,7$	,019*
	KG	$2,7 \pm 2,3$	$7,1 \pm 6,6$	,015*
<b>Krankheitsaktivität</b>	EG	$18,2 \pm 13,3$	$8,2 \pm 7,0$	,001**



<b>CDAI (0-76)</b>	KG	12,6± 8,1	12,2±10,1	,776
--------------------	----	-----------	-----------	------

### 5.6.2 Analyse der abhängigen Variablen (Zwischensubjektfaktoren)

Die in Tabelle 13 dargestellten Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Palmarflexion zu allen vier Zeitpunkten sowie bei der Kraft nach drei Monaten (26, 5±14,1, vs. 14,5±10,5) nach sechs Monaten (26,9±14,2 vs. 14,2±10,5) und nach neun Monaten (27,7±14,8 vs. 14,1±11,0). Die Analyse der Blutwerte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Blutwerten CRP und BSG. Der IL-6 Wert unterschied sich zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t2 (29,4±35,5 vs. 5,7±5,9). Nach sechs und neun Monaten, zu den Zeitpunkten t3 und t4 gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zwischen den Gruppen gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied in der Krankheitsaktivität.

Tabelle 13. Vergleich der erfassten Parameter (Dorsalextension, Palmarflexion, Kraft, Blutwerte (CRP, BSG, IL-6) und Krankheitsaktivität zwischen den Gruppen (EG und KG) zu allen vier Zeitpunkten (Ergebnisse des Man-Whitney-U-Tests)

		<b>t1 (MW±SD)</b>	<b>t2 (MW±SD)</b>	<b>t3 (MW±SD)</b>	<b>t4 (MW±SD)</b>
<b>Dorsalextension (Grad)</b>	EG	41,5±13,8	43,3±13,1	43,0±12,6	44,2±11,7
	KG	44,8±15,6	41,1±16,5	43,0±16,2	41,3±17,4
	p	,423	,626	,770	,470
<b>Palmarflexion (Grad)</b>	EG	63,6±19,0	65,2±16,1	65,0±15,6	63,7±16,5
	KG	44,7±14,8	46,2±15,7	49,4±16,4	50,7±16,4
	p	,004*	,003*	,009*	,019*
<b>Kraft (kg)</b>	EG	25,1±15,3	26,5±14,1	26,9±14,2	27,7±14,8
	KG	14,2± 9,2	14,5±10,5	14,2±10,5	14,1±11,0
	p	,069	,014*	,012*	,017*
<b>Blutwert CRP (mg/l)</b>	EG	4,4± 7,5	6,8±10,2	5,0± 5,3	8,7±10,3
	KG	3,3± 4,1	4,5± 4,7	3,7± 3,7	3,4± 3,2
	p	,621	,843	,477	,144
<b>Blutwert BSG (mm/h)</b>	EG	15,3±13,9	17,7±11,9	17,4±13,3	14,8±12,0
	KG	14,8±11,5	6,8±10,2	5,0± 5,3	21,9±14,1
	p	,892	,711	,711	,086
<b>Blutwert IL-6 (ng/l)</b>	EG	4,7± 4,9	29,4±35,5	16,5±22,9	9,7± 9,7
	KG	2,7± 2,3	5,7± 5,9	5,1± 4,8	7,1± 6,6
	p	,337	,010*	,128	,635
<b>Krankheitsaktivität CDAI (0-76)</b>	EG	18,2±13,3	15,8±12,6	11,1± 7,2	8,2± 7,0
	KG	12,6± 8,1	10,6± 8,1	10,3±10,0	12,2±10,1
	p	,118	,373	,514	,213

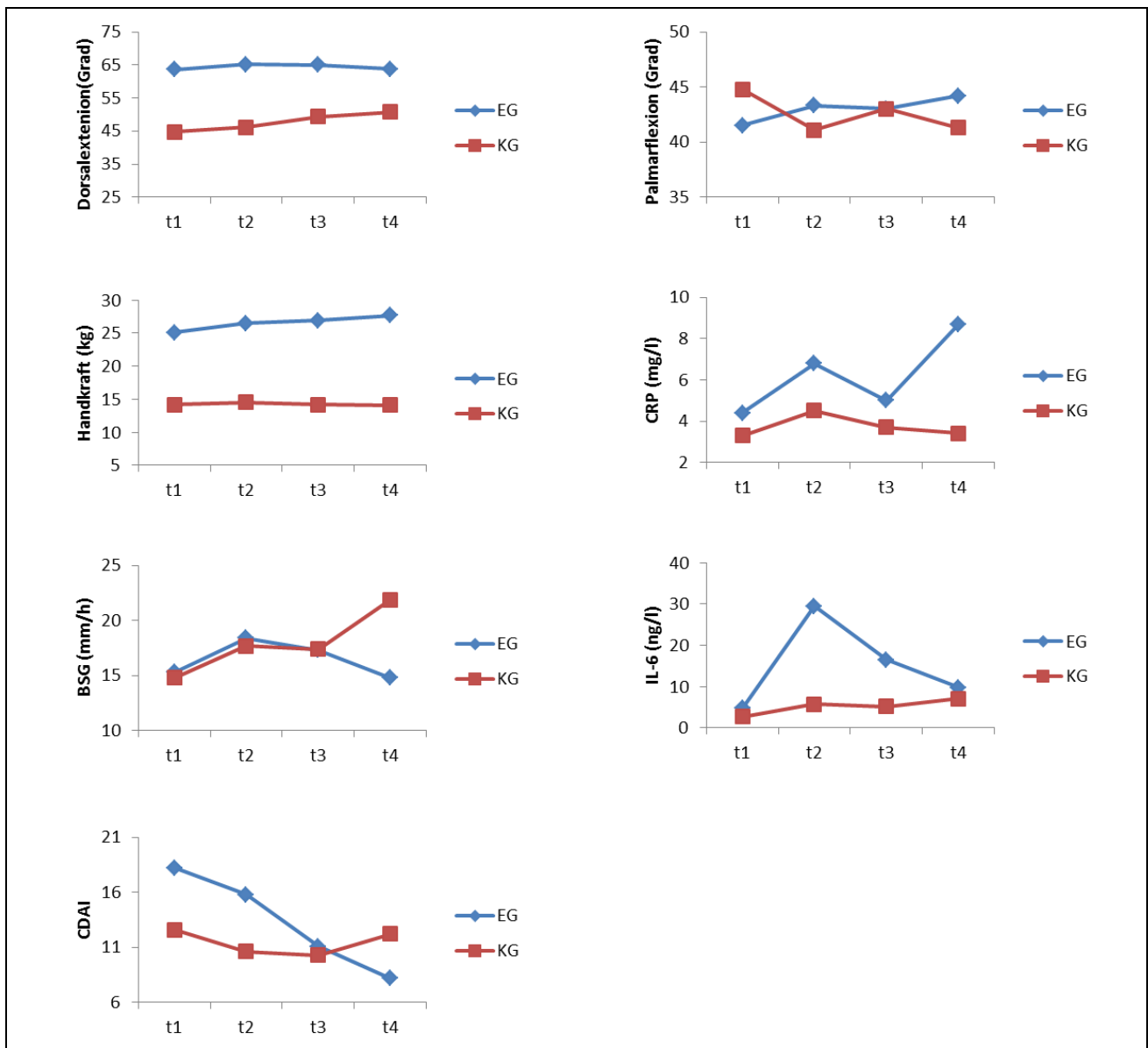


Abbildung 10. Veränderung der abhängigen Variablen (Dorsalextension, Palmarflexion, Handkraft, CRP, BSG, IL-6, CDAI) im Verlauf der Intervention (t1-t4)

## 5.7 Analyse der Lebensqualität (SF-36)

Die in Tabelle 14 dargestellten Ergebnisse zeigen die Veränderung der Lebensqualität anhand der Summenskalen und der Subskalen des SF-36. Die körperliche Summenskala veränderte sich in der EG zu jedem Zeitpunkt ( $40,7 \pm 9,0$  vs.  $45,4 \pm 10,9$  vs.  $46,3 \pm 5,6$  vs.  $51,3 \pm 4,0$ ) wohingegen sie in der KG bei t2 kurzzeitig anstieg und dann wieder abfiel ( $41,5 \pm 7,5$  vs.  $44,1 \pm 5,8$  vs.  $41,3 \pm 9,3$  vs.  $41,8 \pm 6,8$ ). Ein signifikanter Unterschied in der Veränderung der körperlichen Summenskala zwischen den Gruppen wurde nach sechs Monaten zu t3 ( $46,3 \pm 5,6$  vs.  $41,3 \pm 9$ ) und nach neun Monaten zu t4 ( $51,3 \pm 4,0$  vs.  $41,8 \pm 6,8$ ) beobachtet.

Die psychische Summenskala verbesserte sich in der EG von t1 zu t4 ( $45,0 \pm 11,8$  vs.  $50,6 \pm 10,9$ ) und blieb in der KG relativ konstant ( $42,5 \pm 15,7$  vs.  $42,2 \pm 13,1$ ). Es

ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der psychischen Summenskala zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt.

Die Veränderungen der körperlichen Funktionsfähigkeit (KÖFU), der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (AGES), der Vitalität (VITA) und der sozialen Funktionsfähigkeit (SOFU) folgten alle demselben Muster. Ein signifikanter Unterschied in der Veränderung dieser Skalen konnte zwischen den Gruppen ab t3 festgestellt werden und verstärkte sich weiter zu t4.

Die KÖFU, AGES, VITA und SOFU-Skalen stiegen in der EG von t1 zu t4 stetig an. So veränderte sich die KÖFU von  $73,7 \pm 22,6$  an t1, auf  $80,7 \pm 22,3$  an t2, auf  $84,3 \pm 12,5$  an t3, auf  $90,7 \pm 8,2$  an t4. Die AGES veränderte sich von  $56,9 \pm 20,7$  an t1, auf  $62,8 \pm 20,0$  an t2, auf  $67,3 \pm 17,2$  an t3, auf  $73,8 \pm 16,7$  an t4. Die VITA veränderte sich von  $45,0 \pm 14,3$  an t1, auf  $53,7 \pm 16,1$  an t2, auf  $62,9 \pm 12,5$  an t3 und auf  $66,0 \pm 15,3$  an t4. Die SOFU veränderte sich von  $73,3 \pm 22,6$  an t1, auf  $79,2 \pm 23,0$  an t2, auf  $85,2 \pm 14,9^*$  an t3, auf  $89,2 \pm 17,0$  an t4.

In der KG stieg die KÖFU von  $69,7 \pm 13,1$  zu t1 leicht an auf  $71,9 \pm 14,4$  an t2, sank dann wieder auf  $67,2 \pm 20,2$  zu t3 und auf  $67,8 \pm 17,5$  zu t4. Die AGES stieg ebenfalls leicht an zu t2 und reduzierte sich dann wieder an t3 und t4 ( $55,0 \pm 10,3$  vs.  $56,7 \pm 12,3$  vs.  $54,1 \pm 15,1$  vs.  $51,9 \pm 11,7$ ), mit gleichem Muster für die VITA ( $49,1 \pm 21,1$  vs.  $53,1 \pm 18,5$  vs.  $46,3 \pm 19,4$  vs.  $47,2 \pm 15,1$ ) und die SOFU ( $76,6 \pm 22,8$  vs.  $80,5 \pm 17,7$  vs.  $68,8 \pm 26,6$  vs.  $69,5 \pm 18,8$ )

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in den Skalen der körperlichen Rollenfunktion (KÖRO) und der Schmerzen (SCHM) wurde zu t4 festgestellt. In der EG stieg die Skala der KÖRO von t1 zu t4 an ( $40,0 \pm 47,1$  vs.  $61,7 \pm 49,0$  vs.  $72,4 \pm 33,4$  vs.  $88,3 \pm 22,9$ ), ebenso wie die Schmerzskala ( $54,7 \pm 23,1$  vs.  $56,7 \pm 27,2$  vs.  $64,5 \pm 16,1$  vs.  $74,9 \pm 17,2$ ). In der KG stieg die KÖRO zu t2 leicht an und sank wieder zu t3 und t4 ( $69,7 \pm 13,1$  (t1),  $71,9 \pm 14,4$  (t2),  $67,2 \pm 20,2$  (t3) und  $67,8 \pm 17,5$  (t4)). Die SCHM-Skala in der KG stieg leicht an zu t2, sank wieder zu t3 und stieg dann wieder leicht an zu t4 ( $48,3 \pm 12,7$  vs.  $53,6 \pm 16,8$  vs.  $50,5 \pm 23,3$  vs.  $52,5 \pm 17,0$ )

Das psychische Wohlbefinden (PSYC) erhöhte sich sowohl in der EG von t1 zu t4 ( $69,6 \pm 15,7$  auf  $78,4 \pm 15,8$ ) als auch in der KG ( $59,8 \pm 20,5$  auf  $63,5 \pm 19,4$ ). Der Verlauf war bei keiner Gruppe stetig. In der EG sank die PSYC leicht zu t2, verbesserte sich dann zu t3 und t4. ( $69,6 \pm 15,7$  vs.  $68,8 \pm 19,4$  vs.  $77,5 \pm 14,5$  vs.  $78,4 \pm 15,8$ ). In der KG verbesserte sich die PSYC zu t2, sank dann aber wieder ab an t3 und t4 ( $59,8 \pm 20,5$  vs.  $67,8 \pm 14,3$  vs.  $64,3 \pm 20,0$  vs.  $63,5 \pm 19,4$ ). Ein signifikanter Unterschied in der Veränderung der PSYC war zwischen den Gruppen nicht erkennbar.

Die emotionale Rollenfunktion (EMORO) verbesserte sich ebenfalls in beiden Gruppen von t1 zu t4. In der EG sank die EMORO zu t2, verbesserte sich zu t3 und reduzierte sich leicht zu t4 ( $73,3 \pm 40,2$  vs.  $68,9 \pm 38,8$  vs.  $88,9 \pm 23,3$  vs.  $84,4 \pm 24,8$ ). In der KG verbesserte sich die EMORO zu t2, reduzierte sich wieder zu t3 und t4 ( $64,6 \pm 41,2$  vs.  $79,2 \pm 40,1$  vs.  $68,8 \pm 39,4$  vs.  $68,8 \pm 39,4$ ) Ein Unterschied in der Veränderung der EMORO zwischen den Gruppen lag zu keinem Zeitpunkt vor.

Tabelle 14. Vergleich der Werte der Summenskalen und Subskalen des SF-36 zwischen den Gruppen EG und KG im Verlauf (Ergebnisse der multivariaten ANOVA)

		t1 (MW±SD)	t2 (MW±SD)	t3 (MW±SD)	t4 (MW±SD)
<b>SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA</b> (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	EG	40,7± 9,0	45,4±10,9	46,3± 5,6	51,3± 4,0
	KG	41,5± 7,5	44,1± 5,8	41,3± 9,3	41,8± 6,8
	p		,473	,027*	,002*
<b>SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA</b> (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	EG	45,0±11,8	44,9±13,4	51,5± 8,5	50,6±10,9
	KG	42,5±15,7	46,5±11,2	42,4±14,5	42,2±13,1
	p		,387	,124	,146
<b>SF-36 KÖFU</b> (Körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	EG	73,7±22,6	80,7±22,3	84,3±12,5*	90,7± 8,2*
	KG	69,7±13,1	71,9±14,4	67,2±20,2	67,8±17,5
	p		,338	,033*	,006*
<b>SF-36 KÖRO</b> (Körperliche Rollenfunktion, 0-100)	EG	40,0±47,1	61,7±49,0	72,4±33,4	88,3±22,9*
	KG	48,4±46,1	79,7±31,9	53,1±46,4	56,3±42,3
	p		,512	,089	,016*
<b>SF-36 AGES</b> (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	EG	56,9±20,7	62,8±20,0	67,3±17,2*	73,8±16,7*
	KG	55,0±10,3	56,7±12,3	54,1±15,1	51,9±11,7
	p		,253	,010*	,000*
<b>SF-36 VITA</b> (Vitalität, 0-100)	EG	45,0±14,3	53,7±16,1	62,9±12,5*	66,0±15,3*
	KG	49,1±21,1	53,1±18,5	46,3±19,4	47,2±15,1
	p		,346	,000*	,000*
<b>SF-36 SOFU</b> (Soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	EG	73,3±22,6	79,2±23,0	85,2±14,9*	89,2±17,0*
	KG	76,6±22,8	80,5±17,7	68,8±26,6	69,5±18,8
	p		,797	,035*	,005*
<b>SF-36 EMORO</b> (Emotionale Rollenfunktion, 0-100)	EG	73,3±40,2	68,9±38,8	88,9±23,3	84,4±24,8
	KG	64,6±41,2	79,2±40,1	68,8±39,4	68,8±39,4
	p		,235	,314	,538
<b>SF-36 PSYC</b> (Psychisches Wohlbefinden, 0-100)	EG	69,6±15,7	68,8±19,4	77,5±14,5	78,4±15,8
	KG	59,8±20,5	67,8±14,3	64,3±20,0	63,5±19,4
	p		,128	,580	,403
<b>SF-36 SCHM</b> (Körperliche Schmerzen, 0-100)	EG	54,7±23,1	56,7±27,2	64,5±16,1	74,9±17,2*
	KG	48,3±12,7	53,6±16,8	50,5±23,3	52,5±17,0
	p		,604	,260	,006*

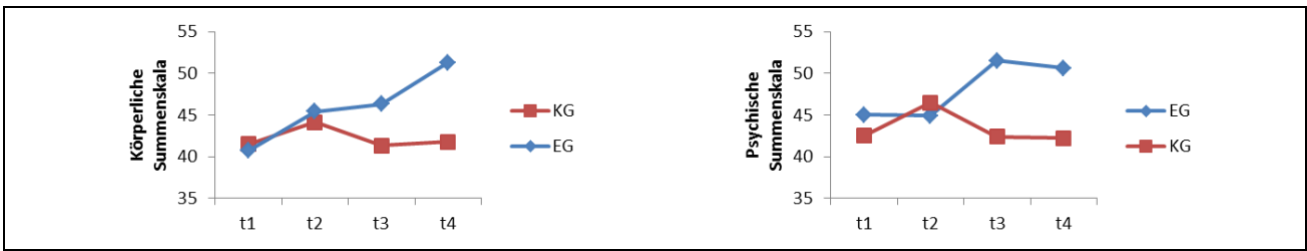


Abbildung 11. Veränderung der Körperlichen Summenskala und Psychischen Summenskala im Verlauf der Intervention (t1-t4)

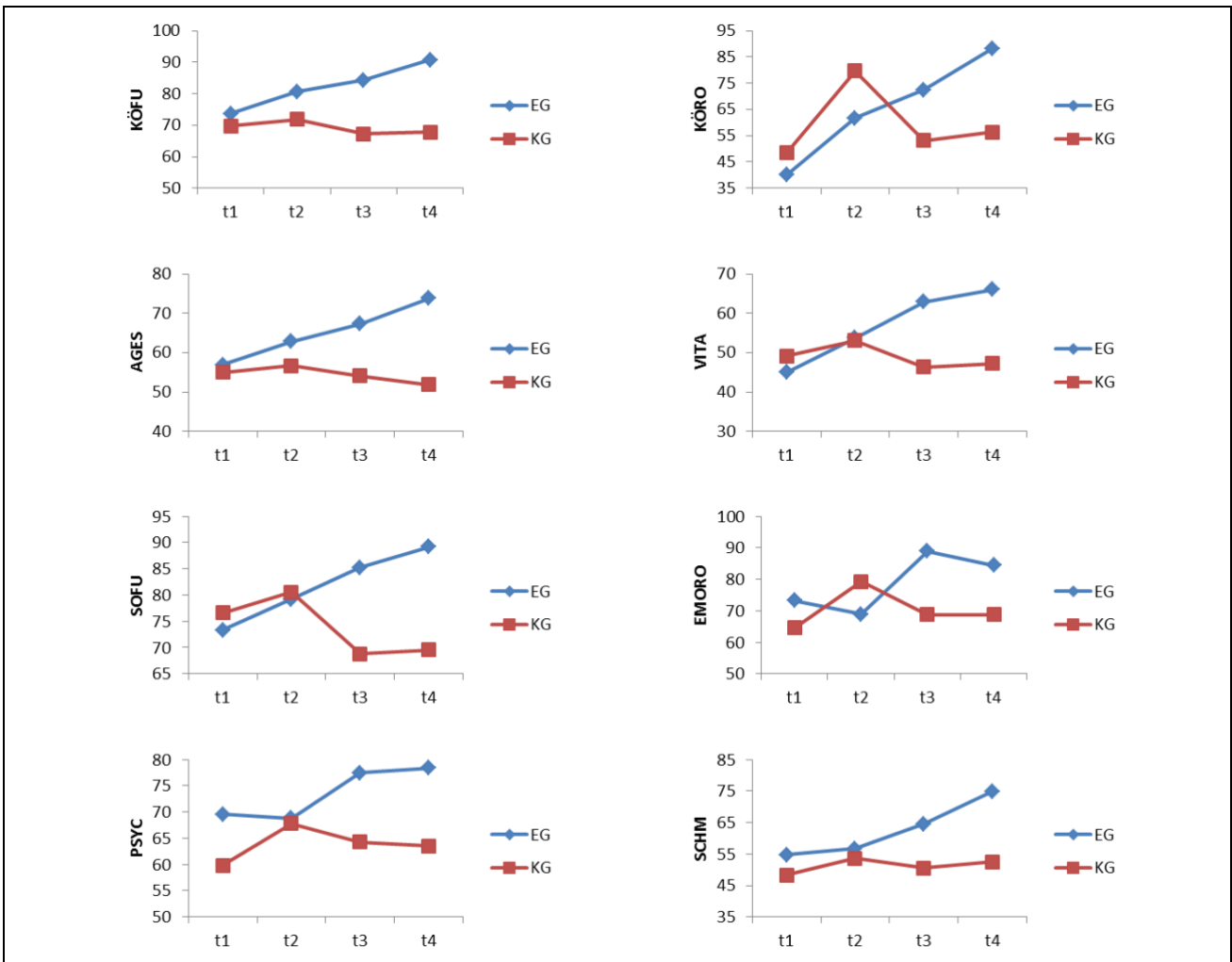


Abbildung 12. Veränderung der Subskalen des SF-36 im Verlauf der Intervention (t1-t4), (KÖFU= körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO= Körperliche Rollenfunktion, AGES= Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA= Vitalität, SOFU= Soziale Funktionsfähigkeit, EMORO= Emotionale Rollenfunktion, PSYC= Psychisches Wohlbefinden, SCHM= körperliche Schmerzen)

## 5.8 Analyse der HRV-Parameter

Die Analyse der HRV-Parameter zeigt eine signifikante Reduktion in der KG in den folgenden Parametern: SDNN (26,3±7,5 vs. 23,3±13,5), RMSSD (26,7±10,5 vs. 25,2±16,6), der SD1 (18,9±7,4 vs. 17,8±11,8) und der SD2 (31,8±8,5 vs. 27,5±15,5). Gleichzeitig wurde eine Verbesserung des pNN50 in der KG beobachtet (7,3±8,4 vs. 8,1±11,3). Keine Veränderung ergab sich für die HR, die LF und die HF. In der EG ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Tabelle 15 zeigt die erfassten HRV-Parametern zu Beginn (t1) und zum Ende der Studie (t4) in beiden Gruppen (EG und KG).

Tabelle 15. Darstellung der Innersubjekt faktoren der erfassten HRV-Parameter zu Beginn der Intervention (t1) und nach neun Monaten (t4) (Ergebnisse Wilcoxon-Test und t-test)

		t1	t4	p
<b>HR (bpm)</b>	EG	60,6±13,6	60,7±16,0	,972
	KG	66,7± 9,7	68,0±13,0	,339
<b>SDNN (ms)</b>	EG	52,6±29,6	51,1±35,3	1,000
	KG	26,3± 7,5	23,3±13,5	,008*
<b>RMSSD (ms)</b>	EG	60,5±41,9	57,0±47,0	1,000
	KG	26,7±10,5	25,2±16,6	,038*
<b>pNN50 (%)</b>	EG	29,8±25,6	25,4±27,1	,814
	KG	7,3± 8,4	8,1±11,3	,050*
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	EG	54,8±18,3	58,6±20,5	,604
	KG	56,0±17,1	54,1±15,0	,743
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	EG	45,1±18,2	41,3±20,5	,609
	KG	43,9±17,1	45,8±14,9	,743
<b>SD1 (ms)</b>	EG	42,8±29,7	40,3±33,3	,814
	KG	18,9± 7,4	17,8±11,8	,050*
<b>SD2 (ms)</b>	EG	59,8±31,8	59,1±38,6	,875
	KG	31,8± 8,5	27,5±15,5	,008*

Der Vergleich der HRV-Parametern zwischen den einzelnen Zeitpunkten (t1 zu t2, t2 zu t3, t3 zu t4) ergab eine signifikante Veränderung von t1 auf t2 in der KG in der SD2. Alle anderen Parameter veränderten sich zwischen den Zeitpunkten in keiner Gruppe signifikant. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der HRV-Analyse zu allen vier Zeitpunkten.

Tabelle 16. Darstellung der erfassten HRV-Parameter im Verlauf der Studie zu allen vier Zeitpunkten (Ergebnisse Wilcoxon-Test und t-test)

		t1	t2	t3	t4
<b>HR (bpm)</b>	EG	60,6±13,6	60,7±11,9	59,0±13,3	60,7±16,0
	KG	66,7± 9,7	70,4±13,3	66,8±10,5	68,0±13,0
<b>SDNN (ms)</b>	EG	52,6±29,6	43,6±34,7	74,7±44,6	51,1±35,3
	KG	26,3± 7,5	24,6±17,1	22,2±11,1	23,3±13,5
<b>RMSSD (ms)</b>	EG	60,5±41,9	49,8±45,4	56,1±62,6	57,0±47,0
	KG	26,7±10,5	25,5±18,0	23,9±15,9	25,2±16,6
<b>pNN50 (%)</b>	EG	29,8±25,6	23,7±28,6	22,9±31,1	25,4±27,1
	KG	7,3± 8,4	8,3±13,4	7,2±14,1	8,1±11,3
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	EG	54,8±18,3	60,2±21,7	56,6±20,7	58,6±20,5
	KG	56,0±17,1	56,2±18,6	56,7±19,0	54,1±15,0
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	EG	45,1±18,2	39,7±21,7	43,4±20,7	41,3±20,5
	KG	43,9±17,1	43,6±18,6	43,2±19,1	45,8±14,9
<b>SD1 (ms)</b>	EG	42,8±29,7	35,2±32,1	39,7±44,3	40,3±33,3
	KG	18,9± 7,4	18,1±12,7	16,9±11,2	17,8±11,8
<b>SD2 (ms)</b>	EG	59,8±31,8	49,7±38,4	53,6±46,1	59,1±38,6
	KG	31,8± 8,5	29,4±21,2*	26,1±11,9	27,5±15,5

## 6 Diskussion

### 6.1 Reliabilität der Methoden

Damit die Wirksamkeit der speziellen Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen bei Rheumatikern analysiert werden konnte, wurden dieselben Untersuchungen der Zielparameter (HRV in Ruhe, Messung der Handkraft und Handbeweglichkeit, Bestimmung der Lebensqualität, der Blutwerte und der Krankheitsaktivität) neben der EG bei einer KG durchgeführt. Die KG nahm über den Zeitraum der neun Monate keine Veränderungen ihrer Ernährungsweise vor und nahm keine zusätzlichen Nährstoffe ein. Eine Veränderung der Krankheitsparameter in der KG wurde daher nicht erwartet. Der Nachweis der unveränderten oder kaum veränderten Krankheitsparameter im Verlauf der Studie in der KG ist eine Voraussetzung für die erfolgreiche Interpretation der Wirkungsweise der hier angewandten spezifischen Ernährungsweise mit Nährstoffen bei Rheumatikern.

#### 6.1.1 HRV-Messung in Ruhe

Die HRV-Messung ist keine gängige Praxis im klinischen Alltag bei Rheumatikern zur Erfassung von Entzündungsreaktionen und zur Einschätzung der Krankheitsaktivität. Die Reliabilität der HRV-Messung hängt von mehreren Faktoren ab, zum Beispiel von der Position des Patienten bei der Messung und davon, ob die Messung im aktiven oder im Ruhezustand durchgeführt wird. Farah et al. (2016) zeigten bei jungen Erwachsenen eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität der Kurzzeit-HRV-Messung. Die Intrarater- und Interrater-Reliabilität der verschiedenen HRV-Parameter lagen zwischen ,92 und ,99 (Farah et al., 2016). Zu denselben Ergebnissen kamen Silva, Bortollo, Reichert, Boullosa und Nakamura (2016), die bei Jugendlichen einen ICC von ,93 für Jungen und ,94 für Mädchen für die Messung in der Rückenlage feststellten. Bei gesunden Menschen ist eine große Reliabilität der HRV-Messung im Ruhezustand belegt im Gegensatz zur Messung der HRV bei kranken Menschen. Sandercock und Brodie (2004) stellten in ihrer Zusammenfassungsarbeit fest, dass die Reliabilität der HRV-Messung bei klinischen Patienten deutlich schwächer ist. Bei Patienten mit Herzversagen ermittelten Ponikowski et al. (1996) eine moderate Reliabilität der SDNN-Messung mit einem Varianzkoeffizienten (VK) von 20 - 25%. Schlechter fiel die Reliabilität für den pNN50-Wert aus mit einem VK von 70 - 139%. Da es sich in der vorliegenden Studie ebenfalls um kranke Menschen handelte, ist die Reliabilität der HRV-Messung nicht belegt.

#### 6.1.2 Handkraft & Beweglichkeit

Die Bestimmung der Handbeweglichkeit ist zwar keine routinemäßig verwendete Methode im klinischen Alltag bei Rheumatikern, die Reliabilität mittels Goniometermessung zur Bestimmung der Handbeweglichkeit ist jedoch belegt. Nach Horger (1990) ist die Reliabilität der Goniometermessung vom Untersucher



abhängig und zeigt Schwankungen bei unterschiedlichen Untersuchern auf. Messungen von erfahrenen Untersuchern haben laut Horger (1990) eine bessere Interrater-Reliabilität von ,918 und ,938 für die Extension und Flexionsmessung als die Messungen von unerfahrenen Untersuchern, die eine Interrater-Reliabilität von ,527 für die Extensionsmessung und von ,678 für die Flexionsmessung vorweisen. Horger (1990) stellte eine hohe Intrarater-Reliabilität sowohl für erfahrene als auch weniger erfahrene Therapeuten von ,974 und ,890 für die Extensionsmessung und ,958 und ,884 für die Flexionsmessung fest.

Weiter wird die Reliabilität zur Erfassung der Handbeweglichkeit durch die angewandte Technik beeinflusst.

Stayo und Wheeler (1994) zeigten einen Intrakorrelationskoeffizient (ICC) für die angewandte Kleinfingerwärts-Messausrichtung von ,87 zur Messung der Flexion und ,80 zur Messung der Extension. Abbildung 13 zeigt die angewandte Kleinfingerwärts-Messtechnik der Studie.

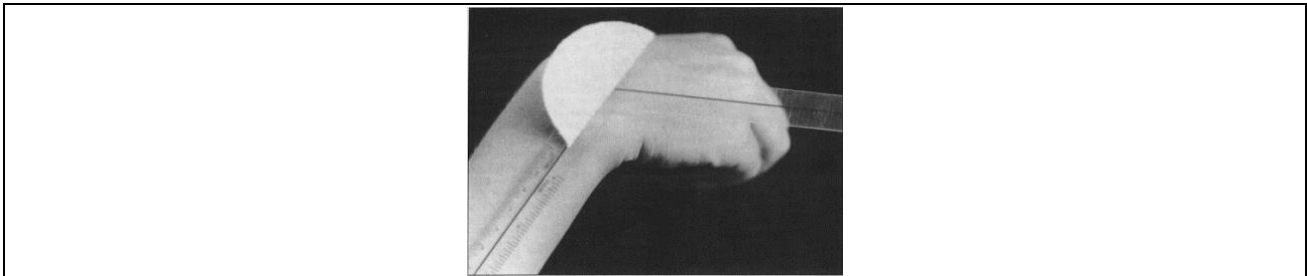


Abbildung 13. Angewandte Kleinfingerwärts-Ausrichtungstechnik zur Messung der Flexion

Einen höheren ICC stellten Stayo und Wheeler (1994) für eine volare und dorsale Ausrichtung fest. Hier lag der ICC bei ,92 für die dorsale Ausrichtung zur Messung der Flexion und bei ,84 für die volare Ausrichtung zur Messung der Extension.

Die wiederholten Messungen der Handbeweglichkeit in den jeweiligen Gruppen (KG und EG) wurden von denselben Untersuchern durchgeführt, so dass eine hohe Intrarater-Reliabilität der wiederholten Messungen bestand. Die Intrarater-Reliabilität war höher für die EG, da der Untersucher erfahren war im Vergleich zum weniger erfahrenen Untersucher in der KG. Da für jede Gruppe nur ein Untersucher die Messungen durchführte, liegt innerhalb der Gruppe keine Interrater-Variabilität vor. Der Vergleich zwischen den Gruppen weist keine Interrater-Reliabilität auf, da unterschiedliche Untersucher die Messungen in den Gruppen vornahmen.

Die Messung der Handkraft ist laut Sheehy, Gaffney und Mukhtyar (2013) ein valider Parameter, um unterschiedliche Schweregrade der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern zu unterscheiden. Sheehy et al. (2013) zeigten, dass die Handkraftwerte bei Remission fast auf Werte von gesunden Menschen ansteigen. Die Test-Retest-Reliabilität der Handkraft-Messung mit dem Goniometer ist hoch. Villafane et al. (2016) stellten bei älteren Menschen mit Parkinson für die dominante Hand einen ICC von ,97 fest und für die nicht dominante Hand einen ICC von ,98. Neben einer hohen Intrarater-Reliabilität ist eine hohe Interrater-

Reliabilität der Messung der Handkraft mit dem Dynanometer ebenfalls gegeben. Bei unterschiedlichen Testern liegt der ICC nach MacDermid, Kramer, Woodbury, McFarlane und Roth (1994) bei ,87. Eine noch bessere Interrater-Reliabilität von ,99 stellten Lindstrom, Kratt und Bixx (2009) für die Messung der Handkraft mit dem Jamar Dynanometer fest. Eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität der Handkraftmessung mit dem verwendeten Jamar Dynanometer ist somit gegeben.

### 6.1.3 Lebensqualitäts-Bestimmung anhand des SF-36

Die Verwendung von Fragebögen ist eine Standardmethode in wissenschaftlichen Arbeiten zur Analyse der Lebensqualität bei verschiedenen Patientengruppen. Durch die Abfrage spezifischer Fragen zu Schmerzen, zu Alltagsbeschäftigungen, zur Funktionalität im Alltag und zum sozialen Umgang und Miteinander mit den Mitmenschen werden Skalen berechnet, die verschiedene Aspekte des Gesundheitszustandes des Patienten widerspiegeln.

#### Validität

Tugwell, Idzerda und Wells (2008) zeigten, dass die Verwendung des SF-36 ein effektives und valides Tool zur Bestimmung der generellen Lebensqualität bei Rheumatikern ist. Der SF-36 ist insbesondere geeignet, wenn der ganzheitliche Gesundheitszustand eines Patienten erfasst werden sollte und die Definition von Gesundheit nicht nur als Abwesenheit von Krankheit interpretiert wird, sondern physische, emotionale und soziale Aspekte in die Interpretation mit einbezogen werden sollen. Ten Klooster et al. (2013) bestätigten die Validität des SF-36 zur Erfassung des Krankheitszustandes bei Rheumatikern. In ihrer Studie zeigten sie, dass sich innerhalb von sechs Monaten ein Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität in allen körperlichen Skalen widerspiegelte. Ebenso stellten Ruta et al. (1998) hohe Korrelationskoeffizienten zwischen der Krankheitsaktivität und der Skalen des SF-36 fest. Tabelle 17 zeigt die Korrelationskoeffizienten für die Summenskalen und Subskalen des SF-36 mit der Krankheitsaktivität des Patienten, eingeschätzt durch den Arzt und den Patienten.

Tabelle 17. Korrelationskoeffizienten der Summenskalen und Subskalen des SF-36 mit der Krankheitsaktivität des Patienten (Einschätzung des Arztes und des Patienten), reproduziert nach Ruta et al. (1998)

SF-36 Gesundheitsskalen	Krankheitsaktivität (Einschätzung des Arztes)	Krankheitsaktivität (Einschätzung des Patienten)
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	-0,37	-0,40
<b>Körperliche Rollenfunktionsfähigkeit</b>	-0,49	-0,51
<b>Schmerzen</b>	-0,52	-0,67
<b>Vitalität</b>	-0,43	-0,42

<b>SF-36 Gesundheitsskalen</b>	<b>Krankheitsaktivität (Einschätzung des Arztes)</b>	<b>Krankheitsaktivität (Einschätzung des Patienten)</b>
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	-0,33	-0,35
<b>Mentale Gesundheit</b>	-0,33	-0,29
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	-0,45	-0,50
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	-0,36	-0,41
<b>Summenskalen</b>		
<b>Physische Summenskala</b>	-0,52	-0,62
<b>Psychische Summenskala</b>	-0,36	-0,55

### *Innere Konsistenz*

Die innere Konsistenz der Skalen des SF-36 ist laut Jenkinson, Wright und Coulter (1994) gegeben. Die Punktzahlen der sieben Subskalen des SF-36 widerspiegeln alle einen linearen Zusammenhang mit dem eigenen empfundenen Gesundheitszustand des Patienten mit Cronbach-Alpha-Werten der Skalen zwischen ,76 - ,90 (Jenkinson, Wright, & Coulter, 1994). Ähnliche Werte von ,75 - ,91 für die innere Konsistenz der Skalen des SF-36 ermittelten Kosinski, Keller, Hatoum, Kong, und Ware (1991) bei Rheumatikern. Eine akzeptable bis exzellente innere Konsistenz der Skalen des SF-36 bei Rheumatikern liegt somit vor.

### *Reliabilität*

Nach Ruta, Hurst, Kind, Hunter und Stubbings (1998) ist eine Test-Retest-Reliabilität in den Skalen der körperlichen Funktionsfähigkeit, des psychologischen Wohlbefindens, des Schmerzes, der Vitalität und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung sowie der körperlichen Summenskala mit ICC-Werten zwischen ,76 und ,93 gegeben. Eine schwächere Test-Retest Reliabilität stellten sie mit einem ICC-Wert von ,58 für die psychische Summenskala fest. Für die Ordinalskalen der sozialen Funktionsfähigkeit, der emotionalen Rollenfunktion und der körperlichen Rollenfunktion stellten sie mit Werten zwischen ,26 und ,59 ebenfalls eine schwächere Test-Retest Reliabilität fest.

Die Verwendung des SF-36 zur Bestimmung der Lebensqualität ist somit ein valides Tool, dessen Skalen mit vielen Aspekten der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern korreliert, mit hoher innerer Konsistenz der einzelnen Skalen und einer hohen Retest-Reliabilität in den meisten Skalen.

### *6.1.4 Bestimmung der Blutwerte*

CRP und BSG sind die am häufigsten verwendeten biologischen Marker zur Erfassung des Krankheitsgeschehens bei Rheumatikern, da Entzündungen mit der

Produktion dieser Biomarker in Verbindung stehen (Emery, Gabay, Kraan & Gomez-Reino, 2007). Sie werden daher routinemäßig im klinischen Alltag erfasst, obwohl diese laut Keenan, Swearingen und Yazici (2008) nur eine schwache Korrelation mit allen Aspekten der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern vorweisen. Die Korrelation von BSG mit CRP liegt laut Keenan et al. (2008) bei  $r = ,452$ . Die Korrelation von BSG und CRP mit anderen Aspekten der Krankheitsaktivität liegen mit der Funktionsfähigkeit bei  $r = ,315$  und  $r = ,251$ , mit der Psyche bei  $r = ,124$  und  $r = ,137$ , mit Schmerzen bei  $r = ,212$  und  $r = ,295$ , mit Müdigkeit bei  $r = ,167$  und  $r = ,217$ , mit geschwollenen Gelenken bei  $r = ,030$  und  $r = ,190$  und mit der Morgensteifigkeit bei  $r = ,082$  und  $r = ,028$ . Etwas höhere Korrelationswerte ermittelten Uhlig, Kvien und Pincus (2008), die eine Korrelation zwischen CRP und CDAI von  $r = ,48$  und  $r = ,24$  zwischen BSG und CDAI bei Rheumatikern feststellten. Bei gesunden Menschen zeigten Navarro et al. (2012) für hsCRP bei eine mittlere Intrareliabilität anhand des ICC-Werts von  $,62$ . Etwas höher, bei  $,71$  lag der ermittelte ICC-Wert von CRP von Uhlig et al. (2008) bei Rheumatikern.

Van der Maas, van den Ende, van Eerd, Fransen und den Broeden (2010) ermittelten hohe ICC-Werte für die Messung der BSG von  $,97$  mit der Westergren-Methode bei 30 und 60 Minuten. Sie stellten jedoch fest, dass zwischen verschiedenen Messmethoden eine hohe, limitierende Übereinstimmung (LoA) vorliegt.

Im klinischen Studienalltag wird IL-6 nicht routinemäßig erfasst, obwohl Shrivastava et al. (2014) zeigten, dass Rheumatiker erhöhte IL-6-Werte vorweisen. Studien zur Reliabilität der Messung von IL-6-Werten zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern gibt es bislang nicht. Engelberger et al. (2015) zeigten jedoch, dass IL-6 bei gesunden Menschen einen ICC unter  $,5$  vorwies (Engelberger et al., 2015). Zu gleichen Ergebnissen kamen Navarro et al. (2012), die einen ICC von  $,48$  für IL-6 ermittelten.

Folglich lässt sich daraus schließen, dass biochemische Marker wie CRP oder IL-6 und die Blutsenkungsgeschwindigkeit keine hohe Validität zur Analyse der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern haben. Hinzu kommt, dass Pincus und Socca (2005) feststellten, dass 40% aller Rheumatiker CRP und BSG-Werte im Normbereich aufweisen. Eine Intra-Reliabilität der Messungen ist gegeben.

### *6.1.5 Bestimmung der Krankheitsaktivität anhand des CDAI*

Die Bestimmung des CDAs zur Erfassung der Krankheitsaktivität in Patienten mit rheumatoider Arthritis hat sich im klinischen Alltag etabliert. Der CDAI setzt sich zusammen aus der Anzahl von empfindlichen und geschwollenen Gelenken, einer Selbsteinschätzung des Krankheitszustandes und der Einschätzung des Arztes über den Krankheitszustand. Mit diesem Gesamtscore wird die Krankheitsaktivität als niedrig, mittel und hoch eingeschätzt. Der CDAI ist ein valides Tool zur Bestimmung der Krankheitsaktivität, unterscheidet sich mit der Kategorisierung des Krankheitszustandes jedoch von der Kategorisierung des DAS-28 (Salaffi, Cimmino, Leardini, Gasparini, & Grassi, 2009). Die interne Konsistenz des CDAI ist

mit einem von Leeb et al. (2009) ermittelten Wert von ,21 nicht gegeben. Der ermittelte ICC-Wert des CDAs zur Verwendung bei Rheumatikern liegt laut Uhlig et al. (2009) bei ,89. Der CDAI weist somit eine exzellente Test-Retest-Reliabilität auf.

### *6.1.6 Bestimmung der Medikamentenaufnahme*

Die Protokollierung der Medikamentenaufnahme ist keine gängige Praxis in klinischen Studien bei Rheuma. Dies liegt daran, dass es zwar Richtlinien zur Medikamentenempfehlung für Ärzte gibt, die Ärzte aber nach eigenem Ermessen entscheiden, welche Medikamente sie verordnen und in welcher Dosierung. Die Anpassung der Medikamente in Form einer Erhöhung, einer Reduktion oder einer Umstellung des Medikaments erfolgt auf Grund der Einschätzung des untersuchenden Arztes zur aktuellen Krankheitsaktivität des Patienten. In die Entscheidung zur Veränderung der aktuellen Medikamentenaufnahme können auch die Einschätzung des Patienten zur eigenen Krankheitsaktivität und dessen persönliche Einstellung zu Medikamenten einfließen. Die Einschätzung des Arztes über die Krankheitsaktivität unterscheidet sich hierbei häufig von der Einschätzung des Patienten (Walter, Van't Spijker, Pasma, Hazes, & Luime, 2016). Da die Gruppen (EG und KG) von unterschiedlichen Ärzten betreut wurden und sich die eingenommenen Medikamente von Beginn der Studie sowohl in der Art als auch in der Dosierung und in der Anzahl unterschieden, ist ein Vergleich zwischen den Gruppen nicht möglich, da eine große Interrater-Variabilität vorliegt.

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

Die Analyse der Compliance zur Einhaltung der spezifischen Ernährungsweise mit zusätzlichen Nährstoffen zeigte eine hohe Compliance der Probanden der EG. Die hohe Compliance ist ein Zeichen für eine starke Motivation der Probanden in der EG, durch eine spezifische Ernährungsweise ihr Krankheitsbild zu verändern. Die deutlich höhere Compliance der Probanden bei der Einnahme der Nährstoffe im Vergleich zum Einhalten der Ernährungsweise zeigt, dass es den Probanden im Vergleich zur Umstellung ihrer Ernährungsweise leichter fiel, Nährstoffe einzunehmen. In der vorliegenden Studie blieb die Compliance relativ konstant. Sie reduzierte sich zwar in der zweiten Drei-Monats-Phase, stieg dann aber wieder auf Werte der ersten Phase an.

DeKlerk et al. (2003) beobachteten in ihrer Studie eine stetig abnehmende Compliance bei der Einnahme von Medikamenten. Eine relativ gleichbleibend hohe Compliance, wie sie in der vorliegenden Studie über den Zeitraum von neun Monaten von den Patienten angegeben wurde, ist nicht üblich bei Studien über einen längeren Zeitraum, insbesondere wenn die Studie eine Umstellung der Lebensweise erfordert. Zwei rekrutierte Teilnehmer für die EG entschlossen sich aufgrund der hohen Anforderungen zur Veränderung des persönlichen Lebensstils, die Studie nicht zu beginnen. Ein weiterer Patient konnte die Ernährungsweise

aufgrund persönlicher Umstände nicht mehr durchführen, weshalb er aus der Analyse der Ergebnisse herausgenommen wurde.

Der regelmäßige E-Mailkontakt und wiederholte persönliche Kontakt der Probanden mit der Studienassistentin an den vier Untersuchungsterminen und die verständliche Übermittlung des Ernährungsprogramms ohne Verbote könnten Gründe für die anhaltend hohe Motivation und Compliance der Teilnehmer in der EG sein. Die hohe Compliance war eine Grundvoraussetzung für die Interpretation der Ergebnisse. Die durch die spezifische Ernährungsweise mit Nährstoffen hervorgerufenen Veränderungen im Krankheitsbild der Rheumatiker werden im folgenden Kapitel mit Einbezug der aktuellen Studienlage diskutiert.

### *6.2.1 HRV-Analyse*

Die unveränderten HRV-Parameter in der EG stehen im Widerspruch zu den Erkenntnissen von Christensen (2011), Anichkov, Shostak und Ivanov (2007) und Lu et al. (2016). Christensen (2011) stellte in seiner Zusammenfassungsarbeit eine positive Beeinflussung der HRV durch einen höheren Gehalt an Omega 3-Fettsäuren in den Zellen fest. Die Analyse des Ernährungsfragebogens der EG zeigte ein deutlich verbessertes Omega 6 zu Omega 3 Verhältnis in ihrer Ernährung im Vergleich zum Beginn der Studie, trotzdem spiegelte sich diese erhöhte Aufnahme an Omega 3-Fettsäuren nicht in den HRV-Werten der EG wider. Auch die beobachtete reduzierte Krankheitsaktivität führte nicht zu verbesserten HRV-Werten, obwohl Anichkov, Shostak und Ivanov (2007) in ihrer Studie eine Korrelation der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern mit Parametern der HRV feststellen konnte. Auch die Ergebnisse von Lu et al. (2016), die eine Verbindung zwischen einer verschlechterten Lebensqualität, insbesondere der physischen Komponenten, mit einer verschlechterten HRV feststellten, stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Studie: Trotz beobachteter Erhöhung der Lebensqualität, insbesondere der physischen Komponenten in der EG, verbesserte sich die HRV in der vorliegenden Studie in der EG nicht.

Die Dauer der Studie könnte zu kurz gewesen sein, um einen Effekt der beobachteten Veränderungen in der EG (erhöhte Omega 3-Aufnahme, reduzierte Krankheitsaktivität, verbesserte Lebensqualität) auf die HRV-Werte der Patienten nachweisen zu können.

Auf einen Vergleich zwischen den Gruppen wurde verzichtet, da sich die Ausgangswerte der Gruppen schon zu Beginn stark unterschieden. Die HRV war in der KG deutlich eingeschränkter. Ein Grund hierfür könnte die deutlich höhere Anzahl von Patienten mit Glukokortikoid-Einnahme in der KG sein. In der KG nahmen alle Patienten (n= 16) Glukokortikoide, wohingegen in der EG circa die Hälfte der Patienten (n= 8) Glukokortikoide einnahmen. Van Raalte et al. (2013) stellten fest, dass Glukokortikoide zu einer schlechteren Glukosekontrolle führen und hierdurch ein Zusammenhang mit einer verschlechterten sympathovagalen Balance besteht. Ebenfalls negativen Einfluss auf die HRV können Medikamente haben, die zu einer nicht selektiven Blockierung des Cycloogenasewegs führen

(Dobrek, 2016), was sowohl bei DMARDs und NSAIDs der Fall sein kann. Zu Beginn der Studie war die Einnahme von DMARDs in der KG (n= 16) ebenfalls deutlich höher im Vergleich zur EG (n= 7). In diesem Falle wäre durch die Reduktion der DMARDs und der Glukokortikoide in der EG eine Erhöhung der vagalen HRV-Parameter zu erwarten gewesen, was nicht der Fall war. Die Regenerationszeit für das autonome Nervensystem und das Herz könnte nach jahrelanger Einnahme von Medikamenten zu kurz gewesen sein. Die beobachtete Verschlechterung der vagalen Aktivität in der KG wie dies bei den meisten HRV-Parametern zum Ausdruck kommt, könnte ebenfalls mit der langjährigen Medikamenteneinnahme in Verbindung stehen. Die derzeitige Studienlage zur langjährigen Einnahme von Medikamenten und ihren Einfluss auf die HRV ist unzureichend.

Die Hypothese H1, dass durch die spezielle Ernährungsweise mit zusätzlichen Nährstoffen die Entzündungsreaktionen bei Rheumatikern abgeschwächt werden und dies zu einer erhöhten vagalen Funktionsweise führt, wurde somit nicht bestätigt.

### *6.2.2 Handkraft und Handbeweglichkeit*

Die durchschnittlichen Handkraftwerte der männlichen Rheumatiker lagen zu Beginn der Studie in der KG bei 23,6 kg und in der EG bei 39,6 kg. Die Handkraftwerte der Frauen lagen in der KG bei 12,0 kg und in der EG bei 12,4 kg. Somit lagen die Ausgangswerte der Handkraft der Studienteilnehmer, wie zu erwarten, deutlich unter den Durchschnittswerten von gesunden Personen. Der Mittelwert der durchschnittlichen Handkraft rechts und links liegt bei Männern im Alter zwischen 50 und 60 bei 44,9 kg und bei Frauen bei 26,3 kg (Nolle, Breier, Wintsch & Eigenher, 2007, S. 54). Die niedrigen Ausgangswerte der Handkraft spiegeln eine starke Einschränkung der Handfunktionalität der teilnehmenden Rheumatiker zu Beginn der Studie wider, was sich mit den Erkenntnissen von Bodur, Yilmaz und Keskin (2006) und DeSmet (2006) deckt, die bei über 80% aller Rheumatiker eine Eingeschränktheit der Hand feststellten.

In keiner der beiden Gruppen veränderte sich die Handkraft im Verlauf der Studie signifikant. In der EG konnte ein leichter, nicht signifikanter Anstieg beobachtet werden ( $p=,177$ ). Die unveränderte Handkraft durch die Intervention steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Sheehy et al. (2013) und Romero-Guzman, Menchaca-Tapia, Contreras-Yanez, und Pascual-Ramos (2016), die zeigten, dass die Krankheitsaktivität mit der Handkraft bei Rheumatikern korreliert. Da eine Verbesserung der Krankheitsaktivität durch die Ernährungsumstellung erreicht wurde, wäre eine gleichzeitige Verbesserung der Handkraft zu erwarten gewesen. Die geringe Anzahl der Studienteilnehmer von n= 31 in der vorliegenden Studie oder das Ungleichgewicht der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen könnten Gründe für die Diskrepanz zu den anderen beiden Studien sein. Die Anzahl der Studienteilnehmer bei Sheehy et al. (2013) lag bei über 200 Teilnehmern und bei Romero-Guzman et al. (2016) bei über 100 Teilnehmern.

Ein weiterer Indikator für eine eingeschränkte Funktionalität der Hand ist eine eingeschränkte Handbeweglichkeit. Die funktionelle Beweglichkeit der Hand ist laut Rickert (2010) individuell sehr verschieden und in verschiedenen Studien unterschiedlich gelistet. Daher ist die Handbeweglichkeit der teilnehmenden Rheumatiker im Vergleich zu gesunden Menschen schwieriger einzuschätzen als die Handkraft.

Laut Salis-Soglio (2015) liegt die Dorsalextension eines gesunden Menschen zwischen  $40 - 60^\circ$  und die Palmarflexion bei  $50 - 70^\circ$  (vgl. Abbildung 14).

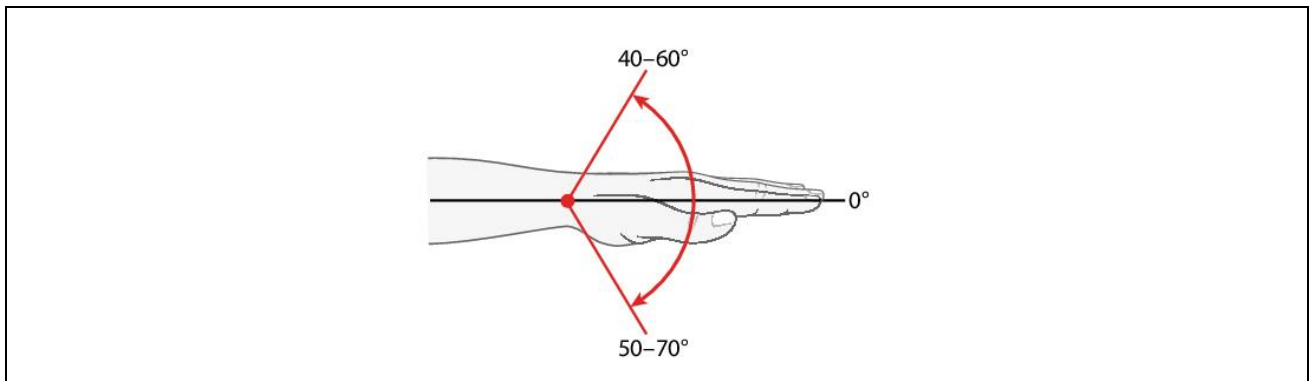


Abbildung 14. *Beweglichkeitsrange (Palmarflexion und Dorsalextension) eines gesunden Handgelenks nach Salis-Soglio (2015)*

Beide Gruppen zeigten zu Beginn eine Beweglichkeit des Handgelenks für die Dorsalextension am unteren Ende der Norm von  $41,5 \pm 13,8^\circ$  (EG) und  $44,8 \pm 15,6^\circ$  (KG). Die Werte für die Palmarflexion lagen in der EG im Normbereich bei  $63,6 \pm 19,0^\circ$  und in der KG unter dem Normbereich bei  $44,7 \pm 14,8^\circ$ . Die beobachteten anhaltenden Unterschiede in der Palmarflexion zwischen den Gruppen blieben im gesamten Verlauf der Studie bestehen und könnten mit den unterschiedlichen Untersuchern der Handbeweglichkeit in den beiden Gruppen zusammenhängen, da bei der Handbeweglichkeit eine große Interrater-Variabilität auftritt, die bei unerfahrenen Untersuchern höher ist (vgl. Kapitel 6.1).

Eine Verbesserung der Handbeweglichkeit wurde in der EG nicht beobachtet. Vergleichbare Studien mit Messungen der Handbeweglichkeit bei Rheumatikern gibt es bislang nicht.

Die Hypothese H3, dass die Handkraft und die Beweglichkeit durch eine spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten verbessert werden kann, wurde in dieser Studie nicht bestätigt.

### 6.2.3 SF-36 Lebensqualität

#### *Einschätzung der Summenskalen im Vergleich zur Durchschnittspunktzahl der deutschen Gesamtbevölkerung pre und post Intervention*

Beide Gruppen lagen mit ihren Punktzahlen für die körperliche Summenskala (kSS) von  $40,7 \pm 9,0$  (EG) und  $41,5 \pm 7,5$  (KG) vor Beginn der Studie deutlich unter den ermittelten Durchschnittswerten der gesunden deutschen Bevölkerung von



46,49±11,19 Punkten. Die Punktzahlen für die psychische Summenskala (pSS) von 45±11,8 (EG) und 42,5±15,7 (KG) lagen ebenfalls unter der ermittelten Durchschnittspunktzahl der deutschen Bevölkerung von 48,68±11,56 (Ellert & Kurth, 2004). Nach der Intervention lag die EG in beiden Skalen über den Durchschnittspunktzahlen (kSS= 51,3±4,0 und pSS= 50,6±10,9). Die KG lag weiterhin unter den von Ellert und Kurth (2004) ermittelten Durchschnittspunktzahlen der deutschen Gesamtbevölkerung (vgl. kSS= 41,8±6,8 und pSS= 42,2±13,1).

### *Diskussion der Veränderung der Lebensqualität zwischen den Gruppen*

Der Anstieg in den zwei Hauptskalen und in allen Subskalen des SF-36 in der EG lässt auf eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Ernährungsumstellung in der EG schließen. Wie erwartet, verbesserten sich im Vergleich zur EG die meisten Skalen in der KG nicht. Statistisch signifikante Unterschiede in der Veränderung zwischen den Gruppen ergaben sich in folgenden Skalen: Körperliche Summenskala, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und körperliche Schmerzen, nicht jedoch in der psychischen Summenskala ( $p= ,146$ ), in der Skala der emotionalen Rollenfunktion ( $p= ,538$ ) und der Skala des psychischen Wohlbefindens ( $p= ,403$ ). Diese beobachtete verbesserte Lebensqualität durch eine Umstellung der Ernährung geht einher mit den Beobachtungen von Uritani, Matsumoto, Asano, Yoshizaki, Nishida und Shima, (2013) und Katcher, Ferdowsian, Hoover, Cohen und Barnard (2010). Uritani et al. (2013) beobachteten einen deutlichen Anstieg der Lebensqualität, insbesondere der psychischen Faktoren innerhalb von sechs Monaten durch die Kombination eines Ernährungscoachings mit geführtem Sportprogramm bei älteren, im Altersheim lebenden Japanern. Ähnliche Beobachtungen machten Katcher et al. (2013). Sie stellten eine deutliche Verbesserung der Psyche von übergewichtigen Mitarbeitern fest, die wöchentlich vegane Ernährungs-Coachings am Arbeitsplatz erhielten.

Vergleichbare Interventionsstudien mit einer Ernährungsstrategie in Bezug auf die Lebensqualität gibt es bislang wenige. Die einzige Interventions-Studie mit Rheumatikern stammt von Kjeldsen et al. (1991), die eine deutliche Verbesserung der Funktionsfähigkeit, als Teilaspekt der Lebensqualität, bei Rheumatikern durch eine vegetarische Diät feststellten. Ebenfalls positive Ergebnisse beobachteten Wilcox et al. (2015) durch ein selbstgesteuertes, spezielles Ernährungsprogramm mit regelmäßiger Protokollierung des Essverhaltens. Innerhalb von zwölf Wochen stellten sie eine Verbesserung der funktionalen Kapazität und der körperlichen Schmerzen bei Arthritis-Patienten fest.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie und den Studien von Kjeldsen et al. (1991) und Wilcox et al. (2015) konnten Wu et al. (2015) keine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch die alleinige Einnahme von Granatapfelextrakt bei Hämodialyse-Patienten erreichen. Dies weist darauf hin, dass es nicht ausreicht, einzelne Substanzen einzunehmen, um eine Veränderung

der Lebensqualität zu erreichen. Ein ganzheitlicher Ansatz mit regelmäßigen Ernährungs-Coachings, einer persönlichen Betreuung und einer permanenten Protokollierung des eigenen Essverhaltens scheint ein guter Weg zu sein, um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

Die Hypothese H5, dass die Lebensqualität durch eine spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten verbessert werden kann, spiegelt sich in vielen Skalen des SF-36 wider und wurde in dieser Studie bestätigt.

#### 6.2.4 Blutwerte

##### *CRP*

Der CRP-Wert eines gesunden Menschen sollte unter 10 mg/l liegen. Zu Beginn der Studie lag der CRP-Wert bei  $4,4 \pm 7,5$  mg/l in der EG und bei  $3,3 \pm 4,1$  mg/l in der KG. Bei über 30% der Patienten war eine Feststellung des CRP-Wertes zu Beginn der Studie im Blut nicht möglich, da der CRP-Wert unter 0,5 mg/l lag. Nur fünf der 31 Teilnehmer, also weniger als 20%, hatten zu Beginn CRP-Werte über den Richtlinien für gesunde Personen. Dies macht die Interpretation der Ergebnisse schwierig. Laut Pincus, Gibson und Shmerling (2014) weisen über 40% aller Rheumatiker CRP-Werte im Normbereich auf. In der vorliegenden Studie lag der Anteil der Patienten mit CRP-Werten im Normbereich zu Beginn der Studie noch höher. Ein Grund hierfür könnte die hohe Medikamenteneinnahme von teils drei bis fünf verschiedenen Medikamenten der Probanden zu Beginn der Studie gewesen sein, denn insbesondere die Einnahme von Glukokortikoiden beeinflusst über die Hemmung der Synthese von proinflammatorischen Zytokinen den CRP-Wert (vgl. Kapitel 2.1). Durch die Reduktion der Medikamenteneinnahme in der EG könnte daher auch der Anstieg des CRP-Wertes in der EG erklärt werden, der nach neun Monaten auf  $8,7 \pm 10,3$  mg/l anstieg. Trotz des Anstiegs lag der CRP-Mittelwert weiterhin im Normbereich einer gesunden Person.

Der beobachtete Anstieg des CRP-Wertes steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Kjeldsen et al. (1991), die in ihrer Studie mit einer veganen und vegetarischen Diät einen Rückgang des CRP-Wertes beobachteten, allerdings lagen die CRP-Werte zu Beginn der Studie deutlich höher, bei ca. 25 mg/l, als in der vorliegenden Studie. Zusätzlich erfolgte die Medikamentenreduktion bei Kjeldsen et al. (1991) bei nur 5 der 27 Patienten, wohingegen in der vorliegenden Studie alle Patienten der EG ihre Medikamenteneinnahme im Verlauf der Studie reduzierten. Weitere Interventionsstudien mit ganzheitlichen Ernährungs-Ansätzen gibt es bislang nicht. Studien mit pflanzlichen Monosubstanzen (Granatapfelextrakt, bzw. Hagebuttenpulver) führten, wie die vorliegende Studie nicht zur Reduktion des CRP-Wertes bei Rheumatikern (Ghavipour et al., 2016; Kirkeskov et al., 2011). Eine Reduktion der CRP-Werte konnte nur durch die Gabe von probiotischen Bakterien hervorgerufen werden (Alipour et al., 2014; Zamani et al., 2016). Der Grund, dass bei den Studienteilnehmern der vorliegenden Studie trotz Einnahme von probiotischen Bakterien und probiotischen Lebensmitteln (vgl. Kapitel 3) keine Veränderungen

beobachtet wurde, könnte ebenfalls mit den niedrigen Ausgangswerten und der Medikamentenreduktion zusammenhängen, da insbesondere DMARDs zu einer Unterdrückung von CRP führen (Emery et al., 2007)

### *BSG*

Die Richtlinien für die BSG einer gesunden Person liegen bei 6-20 Milliliter pro Stunde (mm/h) bei Frauen und bei 3-10 mm/h bei Männern. Bei Personen über 50 Jahren liegen die Normwerte um ca. 50% höher (Hahn, 2006). Beide Gruppen zeigten zu Beginn vergleichbare Werte von  $15,3 \pm 13,9$  mm/h (EG) und  $14,8 \pm 11,5$  mm/h (KG). Die Ausgangswerte der BSG der teilnehmenden Rheumatiker in der vorliegenden Studie sind deutlich niedriger als in anderen klinischen Studien (Pincus, Gibson, & Shmerling, 2014). Dass sich die durchschnittliche BSG von Rheumatikern in den letzten Jahrzehnten um knapp 30% reduzierte, zeigten Abelson, Sokka und Pincus (2009). (Abelson, Sokka & Pincus, 2009). So lag die durchschnittliche BSG für Rheumatiker, die vor 1981 rekrutiert wurden, bei ca. 42 mm/h. Für nach 1985 rekrutierte Patienten lag die BSG unter 30 mm/h. Informationen darüber, ob die BSG-Werte von Rheumatikern in den letzten Jahren weiter sanken, gibt es noch nicht.

Die niedrigen Ausgangswerte könnten ein Grund dafür sein, dass sich die BSG-Werte im Verlauf der Studie in der EG nicht veränderten, obwohl eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität beobachtet wurde. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Wolfe und Pincus (2001), die ebenfalls feststellten, dass trotz einer Verbesserung der Krankheitsaktivität, die auch in der vorliegenden Studie beobachtet wurde, bei Rheumatikern die BSG lange erhöht bleibt. In ihren Analysen stellten sie fest, dass in den ersten zehn Jahren im Durchschnitt die BSG um nur 4 mm/h sank und danach bis zu 25 Jahre konstant blieb, trotz einer Verbesserung der Krankheitsaktivität. Im Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen und zu den Ergebnissen von Wolfe und Pincus (2001) stehen die Ergebnisse von anderen Ernährungsstudien, bei denen durch eine vegetarische Diät, die Einnahme eines pflanzlichen Ackerschachtelhalmkonzentrates oder Granatapfelextrakt eine Reduktion der BSG beobachtet wurde (Ghavipour et al., 2016; Jiang et al., 2014; Kjeldsen-Kragh et al., 1991).

Die Gründe für die unterschiedlichen Beobachtungen in Bezug auf die BSG könnten in den deutlich höheren BSG-Ausgangswerten der Rheumatiker in den anderen Studien liegen und in einer weniger drastischen Veränderung der Medikamenteneinnahme im Verlauf der Studie. In der Studie von Jiang et al. (2014) lagen die BSG-Werte zu Beginn der Studie bei über 50 mm/h und bei Kjeldsen-Kragh et al. (1991) bei über 30 mm/h. Zusätzlich mussten die Rheumatiker in der Studie von Jiang et al. (2014) 30 Tage vor Beginn der Studie ihre DMARDs absetzen. In der Studie von Kjeldsen-Kragh et al. (1991) wurde wie in der vorliegenden Studie die Medikamenteneinnahme während der Studie gesenkt. Dies geschah allerdings nur bei 5 der 27 Probanden und nicht bei allen Probanden, wie es in der vorliegenden Studie der Fall war.

## IL-6

Normwerte für gesunde Personen sollten unter 10 ng/l liegen. Ähnlich wie bei den CRP-Werten lag der IL-6-Wert bei nur drei der Patienten des gesamten Patientenpools zu Beginn der Studie über den Normwerten einer gesunden Person. Bei beiden Gruppen wurde ein signifikanter Anstieg des IL-6-Wertes nach neun Monaten beobachtet. Die Werte lagen jedoch in beiden Gruppen immer noch im Normbereich von gesunden Personen. Ein Grund dafür, dass die Patienten als Ausgangswerte keine erhöhten IL-6-Werte vorwiesen, könnte die bei allen Patienten zu Beginn der Studie vorliegende medikamentöse Behandlung sein. Gottenberg et al. (2012) stellte zwar fest, dass IL-6 ein guter Marker für die Aktivierung des Immunsystems bei Rheumatikern ist und mit dem Fortschreiten der Krankheit korreliert, allerdings nur, wenn die Rheumatiker zuvor keine Medikamente in Form von NSARs oder DMARDs eingenommen hatten (Gottenberg et al., 2012). Da in der vorliegenden Studie alle Patienten medikamentös behandelt wurden, war dieser Aspekt nicht gegeben.

Interessant ist der beobachtete kurzfristige starke Anstieg von IL-6 nach drei Monaten von  $4,7 \pm 4,9$  ng/l auf  $29,4 \pm 35,5$  ng/l in der EG, der in der KG nicht beobachtet wurde. Der Anstieg normalisierte sich in den weiteren sechs Monaten der Studie zurück in den Normbereich. Der beobachtete Anstieg in der EG nach drei Monaten könnte damit zusammenhängen, dass IL-6 neben seiner Funktion im Entzündungsgeschehen eine wichtige Rolle in der Glukoseregulierung und im Fettstoffwechsel spielt (El-Kadre & Tinoco, 2013).

IL-6 wird akut ausgeschüttet bei muskulärer Belastung, gleichzeitig wird IL-6 durch leere Glykogenspeicher stimuliert, da IL-6 eine wichtige Rolle während der Umstellungsphase des Körpers von einer vermehrten Kohlenhydratverbrennung hin zur Fettverbrennung spielt (Munoz-Cánoves, Scheele, Pedersen & Serrano, 2013; Wueest et al., 2014). Der beobachtete Anstieg in der EG nach drei Monaten könnte daher auf eine Veränderung des Fettstoffwechsels hinweisen, der bei den Probanden der EG durch die Ernährungsumstellung stattfand, da die Probanden in der EG ihren Kohlenhydratkonsum veränderten und reduzierten. Dieser Aspekt der IL-6-Funktionen sollte in weiteren Studien berücksichtigt werden. Eventuell könnten Studien der Sportwissenschaft mit Ausdauersportlern hierzu neue Erkenntnisse liefern, da die Umstellung des Körpers zu einer erhöhten Fettverbrennung nach der Entleerung der Glykogenspeicher bei Ausdauersportlern eine große Rolle spielt.

### *Blutwerte allgemein*

Tabelle 18 zeigt die Veränderungen der Blutwerte der Probanden von beiden Gruppen. Die Tabelle zeigt deutlich, dass bei vielen Patienten ein Widerspruch zwischen den Blutwerten vorliegt. Dies bedeutet, dass bei derselben Person der CRP- oder BSG-Wert anstieg und der andere Blutwert sank. Eine Differenz in den Blutwerten trat auch in der Studie von Keenan, Swearingen und Yazici (2008) auf, die zeigten, dass bei manchen Rheumatikern CRP und BSG erhöht sind und bei anderen Rheumatiker keiner oder nur ein Wert erhöht ist. Dies stimmt überein mit

den Beobachtungen von Spong und Feldman (2015), die zeigen, dass die Werte von BSG und CRP desselben Patienten individuell betrachtet eine unterschiedliche Krankheitsaktivität des Patienten widerspiegeln würden.

In Tabelle 18 zu den Blutwerten der Studienteilnehmer bedeutet ein Stern\* ein widersprüchlicher Veränderung zwischen CRP und BSG. Die IL-6-Werte wurden zur Vervollständigung ebenfalls aufgelistet. Von 31 Patienten zeigten zwölf Patienten Unterschiede in der Veränderung des BSG-Wertes und des CRP-Wertes. Die Patienten, bei denen widersprüchliche Veränderungen der Blutwerte CRP und BSG vorlagen, sind mit einem Stern markiert.

Tabelle 18. Darstellung der Blutwerte der einzelnen Probanden in EG und KG zu t1 und t4, (\*= widersprüchliche Veränderung zwischen CRP und BSG)

Gruppe	Proband	IL-6_t1	IL-6_t4	BSG_t1	BSG_t4	CRP_t1	CRP_t4
EG	01	0,0	0,0	5	5	0,4	1,4
	02*	2,2	10,7	12	10	1,1	33,2
	03	2,9	4,9	13	19	0,3	11,5
	04	0,0	0,0	4	6	0,5	1,3
	05*	1,8	2,8	12	10	1,4	1,4
	06*	0,0	3,7	8	4	3,0	3,2
	07*	11,5	25,1	34	25	5,9	11,7
	09	13,9	10,9	38	22	18,9	11,5
	10	14,0	18,1	50	50	25,3	26,5
	12	2,5	0,0	10	18	0,5	1,8
	13*	6,5	8,1	8	7	0,3	0,5
	15	5,9	27,8	16	22	2,3	19,8
	17	3,2	23,9	5	8	1,4	2,2
	19	6,4	9,6	6	8	3,8	5,0
	20	0,0	0,0	8	8	0,4	0,2
KG	01	0,0	0,0	4	9	1,1	8,3
	02*	0,0	18,0	4	7	1,1	0,4
	03	0,0	8,5	11	12	0,5	2,4
	04*	0,0	5,9	18	26	1,8	0,5
	05	3,8	27,0	15	26	2,2	4,8
	06*	5,6	1,8	15	45	0,8	0,7
	07	5,7	3,4	28	20	4,6	2,1
	08*	4,4	2,8	30	37	12,8	6,7
	09*	5,3	2,4	25	30	3,2	2,9
	10	2,8	6,7	7	19	4,6	8,2
	11*	2,0	5,5	23	27	1,5	0,9
	12	0,0	5,0	2	8	0,5	0,6
	13*	6,0	7,0	39	52	13,4	7,5
	14	2,3	7,9	3	18	3,7	7,6

Gruppe	Proband	IL-6_t1	IL-6_t4	BSG_t1	BSG_t4	CRP_t1	CRP_t4
	15	2,0	6,5	10	12	0,6	0,7
	16	2,9	5,4	2	2	0,1	0,2

Die Interpretation von Laborwerten in klinischen Studien sollte aufgrund dieser Widersprüchlichkeiten mit Vorsicht erfolgen. In zukünftigen Studien sollte der Einfluss von Medikamenten auf Blutparameter ebenfalls beachtet und besser kontrolliert werden. Es wäre möglich, nur Patienten einzuschließen, die noch nicht medikamentös behandelt wurden oder nur Patienten in die Untersuchung einzuschließen, die mit denselben Medikamenten über einen längeren Zeitraum behandelt wurden, so dass die Ergebnisse besser vergleichbar sind. Als weiterer Faktor sollte in zukünftigen Studien mit Rheumatikern beachtet werden, dass über 40% der Rheumatiker keine abnormalen BSG- oder CRP-Werte aufweisen. Daher ist laut Pincus et al. (2014) für viele klinische Studien eine abnormale BSG oder CRP die Voraussetzung zur Inklusion in die Studie. Dies schließt zwar 40% der Rheumatiker aus, erhöht aber die Wahrscheinlichkeit, in den Laborwerten Veränderungen zu sehen. In der vorliegenden Studie wurden Patienten unabhängig davon aufgenommen, ob sie zu Beginn normale BSG- oder CRP-Werte aufwiesen. Die Hypothese H1, dass Entzündungsreaktionen durch eine spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten verbessert werden kann, gemessen anhand der Blutwerte CRP, BSG und IL-6, wurde nicht bestätigt.

### 6.2.5 Krankheitsaktivität

Die Ausgangswerte der Krankheitsaktivität mit Punktzahlen von  $18.2 \pm 13,3$  in der EG und  $12,6 \pm 8,1$  in der KG lassen auf eine mittlere Krankheitsaktivität in beiden Gruppen zu Beginn der Studie schließen. Nach neun Monaten verbesserte sich die Krankheitsaktivität in der EG signifikant von einer mittleren Krankheitsaktivität auf eine niedrige Krankheitsaktivität, wohingegen es in der KG keine Verbesserung gab. Dennoch gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Ein Grund dafür, dass zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied beobachtet wurde, könnte in den deutlich höheren, dennoch nicht signifikanten ( $p = ,118$ ) Ausgangswerten der Krankheitsaktivität der EG im Vergleich zur KG zu Beginn der Studie liegen.

Die in der EG erreichte Verbesserung der Krankheitsaktivität durch die Umstellung der Ernährungsweise bestätigt die Ergebnisse von Kjeldsen-Kragh et al. (1991), die ebenfalls durch eine Veränderung der Ernährungsweise in Form einer Fastenphase, gefolgt von Phasen veganer und vegetarischer Ernährung eine Reduktion der Krankheitsaktivität bei Rheumatikern feststellten. Die Anzahl der geschwollenen und steifen Gelenke nahm deutlich ab und die Dauer der Morgensteifigkeit verbesserte sich bei über der Hälfte der Probanden. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Studien von Hafström et al. (2001) und Sköldstam et al. (2003). Hafström et al. (2001) beobachteten eine Verbesserung der

Krankheitsaktivität bei über 40% der Rheumatiker durch eine vegane und glutenfreie Ernährungsweise. Sköldstam et al (2003) stellten durch die Umstellung der Ernährungsweise der Rheumatiker von einer traditionellen westlichen Ernährung auf eine mediterrane Ernährungsweise eine Verbesserung der Krankheitsaktivität fest.

Im Gegensatz zu den Studien von Kjeldsen-Kragh et al. (1991) und Hafström et al. (2001), in denen es einen hohen Anteil an Nicht-Respondern gab, verbesserte sich durch die in dieser Studie angewandte spezifische Ernährungsweise, die Krankheitsaktivität in der EG bei fast allen Rheumatikern. Nur bei einem Rheumatiker gab es keine Veränderung der Krankheitsaktivität im Vergleich zum Beginn der Studie. Somit gab es keinen nennenswerten Anteil an Nicht-Respondern. Die spezifische Ernährung scheint im Vergleich zu einer veganen, glutenfreien oder vegetarischen Diät für einen höheren Anteil von Rheumatikern effektiver, um die Krankheitsaktivität zu senken. Dies könnte daran liegen, dass neben Bausteinen, die sich in veganen, glutenfreien, und vegetarischen Ernährungsformen befinden (z. B. viel Gemüse und kein, bzw. wenig Gluten) in der spezifischen Ernährungsweise weitere Bausteine enthalten sind, die Entzündungen im Körper zu senken (z. B. Aufnahme von großen Mengen an Kräutern und Gewürzen, Aufnahme von Omega 3-Fettsäuren, Aufnahme von kurzkettigen Fettsäuren zur Stärkung des Darms...). Die Ganzheitlichkeit der spezifischen Ernährung könnte somit der Grund für die deutlich geringere Zahl an Nicht-Respondern im Vergleich zu anderen Ernährungsstudien sein.

Die Hypothese H4, dass die Krankheitsaktivität durch eine spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten verbessert werden kann, wurde anhand der beobachteten, verbesserten CDAI-Punktzahl in der EG bestätigt.

#### *6.2.6 Medikamenteneinnahme*

Im Verlauf der Studie wurde die Medikamenteneinnahme bei der EG kontinuierlich reduziert, wohingegen die Medikamenteneinnahme in der KG kaum verändert wurde und leicht anstieg. Obwohl eine Medikamentenreduktion erfolgte, erhöhten sich die Entzündungsparameter (Blutwerte und HRV) in der EG nicht. Gleichzeitig wurde trotz Medikamentenreduktion eine Verbesserung der Krankheitsaktivität und Lebensqualität beobachtet.

Da die Medikamentenanpassung eine große Interrater-Variabilität besitzt (vgl. Kapitel 6.1.6), ist eine Interpretation jedoch schwierig. Die vorgenommene Reduktion der Medikamente in der EG kann eine Verbesserung der Krankheitsaktivität andeuten, da die Reduktion von Medikamenten durch den untersuchenden Arzt normalerweise empfohlen wird, sobald sich der Patient in Remission befindet oder eine geringe Krankheitsaktivität vorliegt (Fautrel & den Broeder, 2015; Mease, 2013). Kjeldsen et al. (1991) reduzierten ebenfalls durch eine Veränderung der Ernährung im Verlauf der Studie die Medikamente. Allerdings war die vorgenommene Reduktion deutlich geringer und geschah bei nur

fünf Patienten. Die Hypothese H2, dass Rheumatiker ihre Medikamenteneinnahme durch eine spezielle Ernährung mit zusätzlichen Nährstoffen über einen Zeitraum von neun Monaten reduzieren können, wurde bestätigt.

## **6.3 Limitationen**

### *6.3.1 Methodenkritik*

#### *Bestimmung der Blutwerte*

Die ausgewählte Methodik „Bestimmung der Blutwerte IL-6, CRP und BSG zur Beantwortung der Frage, ob eine spezielle Ernährung mit Nährstoffen in der Lage ist, Entzündungsreaktionen im Körper abzuschwächen, weist Schwächen auf. Die einzelnen Blutwerte liefern zum Teil unterschiedliche Ergebnisse bei demselben Menschen (vgl. Kapitel 6.2.4). Zum anderen werden insbesondere die Blutparameter CRP und IL-6 durch die eingenommenen Medikamente der Patienten unterdrückt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt. Bei einigen Patienten waren die Werte zu Beginn der Studie so niedrig, dass die Parameter im Blut kaum nachweisbar waren. Dies macht es schwierig, eine Reduktion zu beobachten, um die Frage nach einer Abschwächung der Entzündungsreaktion zu beantworten.

#### *Auswahl von zwei verschiedenen Standorten für die EG und KG*

In der vorliegenden Studie wurden gezielt zwei verschiedene Standorte für die Untersuchungen der Patienten der EG und KG gewählt, damit diese nicht miteinander in Kontakt treten konnten. Hierdurch konnten sich die Patienten nicht über Ernährung austauschen, was sonst in einem Wartezimmer häufig passiert. Die Wahl der verschiedenen Standorte führte zu einer ungleichen Ausgangssituation der Teilnehmer in einigen Parametern. Von Beginn an war die Medikamenteneinnahme in der KG deutlich höher und die Krankheitsaktivität niedriger. Zudem wurden die Entscheidungen zur Medikamentenanpassung im Verlauf der Studie von unterschiedlichen Ärzten getroffen.

### *6.3.2 Einschränkende Faktoren*

#### *Ernährungsweise*

In der vorliegenden Studie wurde die propagierte Ernährungsweise von den Patienten selbst durchgeführt. Wie sie die Ernährungsweise umsetzten und in ihren Alltag integrierten, blieb ihnen überlassen. Zur Kontrolle der Umsetzung der propagierten Ernährungsweise wurde von den Patienten täglich ein Fragebogen ausgefüllt, der aber nur den subjektiven Eindruck des Patienten widerspiegelte. Eine kontrollierte Studie in einer Klinik mit vorgegebenen Mahlzeiten würde hier Vorteile bieten. Allerdings ist fraglich, ob es möglich ist, die kontrollierte Ernährungsweise aus dem Klinikalltag im Alltag umzusetzen.



### *Beweglichkeit*

Die Bestimmung der Handbeweglichkeit wurde in den Gruppen von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt und weist daher eine hohe Interrater-Variabilität auf.

### *Medikamenteneinnahme*

Die Medikamenteneinnahme unterschied sich in den Gruppen. Zudem beeinflusst die Einnahme von Medikamenten zahlreiche der zu beobachtenden Parameter dieser Studie. Insbesondere der hohe Einfluss der Medikamente auf die Blutwerte und die HRV wurde unterschätzt.

### *Geschlechter-Verteilung der Gruppen*

Die Geschlechter waren in den Gruppen nicht gleich verteilt. So befanden sich deutlich mehr Männer in der EG (n= 8) als in der KG (n= 3), was insbesondere einen Vergleich der Kraftwerte zwischen den Gruppen erschwerte.

## 7 Schlussfolgerung und Ausblick

### *Relevanz der Ergebnisse für die Erfassung des Krankheitszustandes eines Rheumatikers*

In der Vergangenheit und aktuell werden Behandlungsmethoden für Rheuma hauptsächlich an ihrem Potenzial für eine Normalisierung von Entzündungsparametern im Blut der Patienten gemessen. Die vorliegende Studie zeigt, dass die routinemäßig gemessenen Blutparameter CRP und BSG nicht immer die Krankheitsaktivität und die empfundene Lebensqualität eines Rheumatikers widerspiegeln. Die Gabe von verschiedenen Medikamenten führt zwar dazu, dass sich die Blutwerte des Rheumatikers im Normbereich eines gesunden Menschen befinden, die Krankheitsaktivität wird hierdurch aber nicht per se reduziert und die Lebensqualität des Patienten nicht immer verbessert. Zudem kann die alleinige schulmedizinische Behandlung mit Medikamenten sogar langfristig zu einer Verschlechterung der autonomen Regulation führen, wie es in dieser Studie in der Kontrollgruppe der Fall war.

Zur Bewertung von Behandlungsmethoden sollten dementsprechend zusätzliche Aspekte der Lebensqualität des Patienten mit einbezogen werden und die Krankheitsaktivität ebenfalls regelmäßiger erfasst werden. Die Erfassung der Krankheitsaktivität wird aktuell meist nur im Studienalltag verwendet, in der täglichen Praxis wird selten die Krankheitsaktivität anhand des CDAs oder anderen Skalen erfasst. Zur Reduktion des Risikos, an einer Herzerkrankung zu sterben, sollte zudem die Veränderung der HRV-Werte bei Rheumatikern regelmäßig beobachtet werden. Kommt es im Verlauf der traditionellen schulmedizinischen Behandlung zu einer weiteren Einschränkung oder sogar Starre der HRV, sollten zusätzliche Maßnahmen ergriffen werden, um die autonome Regulation wieder zu verbessern.

### *Relevanz für eine Kosteneinsparung im Gesundheitssystem*

Die vorliegende Studie zeigt, dass durch eine spezifische Ernährungsweise mit entzündungshemmender Nährstoffgabe bei Rheumatikern deutlich Medikamente eingespart werden können. Die Erkenntnis, dass die Krankheitsaktivität bei geringerer Medikamenteneinnahme abnahm und die Lebensqualität sich verbessert hat, ist relevant für eine Kosteneinsparung im Gesundheitssystem. Eine Therapie für einen Rheumatiker mit Biologicals kann 20.000 Euro Kosten pro Jahr für das Gesundheitssystem verursachen. Die Behandlung mit nicht biologischen DMARDs kostet zwischen 40 und 160 Euro pro Jahr, und die Verwendung von Glukokortikoiden kostet ca. 400 Euro im Jahr für nur einen Patienten. Selbst ohne den Einsatz teurer Biologicals können die Medikamente für einen Patienten somit über 500 Euro Kosten pro Jahr verursachen. Die Einsparung von Medikamenten durch eine spezielle Ernährungsweise wie dies in dieser Studie bei der Interventionsgruppe gezeigt wurde, könnte zu einer Entlastung der Kosten im deutschen Gesundheitssystem beitragen.

Eine weitere Entlastung wären die eingesparten Kosten für Blutanalysen, da diese, wie schon erwähnt, meistens die Krankheitsaktivität nicht korrekt widerspiegeln. Allein die Kosten für die regelmäßigen Blutanalysen CRP sowie die Messung der Blutsenkungsgeschwindigkeit belaufen sich bei drei bis vier Bestimmungen im Jahr auf ca. 50 Euro pro Patient. Bei über 600.000 Rheumatikern in Deutschland sind dies ebenfalls Kosten in Millionenhöhe für das deutsche Gesundheitssystem, die reduziert werden könnten, indem man die Ermittlung der Blutparameter mit kostengünstigeren Methoden zur Bestimmung des Krankheitszustandes ersetzt.

#### *Relevanz für eine Veränderung der Standardbehandlung bei Rheuma*

Die Verschlechterung der autonomen Regulation in der Kontrollgruppe wirft Fragen in Bezug auf die Wirksamkeit der traditionellen schulmedizinischen Vorgehensweise auf. Ziel einer Therapie sollte auch immer die Reduktion von Komorbiditäten bei Rheumatikern sein. Die HRV als Risikoindikator für eine Vielzahl an Erkrankungen zeigt, dass die traditionelle schulmedizinische Behandlung Komorbiditäten nicht ausreichend verhindern kann. Die vorliegende Studie zeigt deutlich, dass durch eine spezifische angepasste Ernährung das Krankheitsbild bei Rheumatikern ebenfalls positiv beeinflusst werden kann. Die HRV-Parameter verbesserten sich zwar nicht, aber die Ernährungsweise verhinderte eine Verschlechterung der HRV-Werte, wie sie in der KG beobachtet wurde. Gleichzeitig reduzierte sich durch die spezielle Ernährungsweise mit Nährstoffen die Krankheitsaktivität, während sich gleichzeitig die Lebensqualität verbesserte. Eine medikamentöse Standardbehandlung sollte daher zusätzliche Empfehlungen zur Ernährung beinhalten.

#### *Relevanz der Ergebnisse für den Gesunden und für andere Krankheitsbilder*

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich der Krankheitszustand von Rheumatikern, insbesondere die Krankheitsaktivität und die Lebensqualität, durch eine spezielle Ernährung mit Nährstoffen positiv beeinflussen lässt. Diese Ergebnisse könnten auch für andere Entzündungskrankheiten von hoher Relevanz sein. Krankheiten, bei denen ebenfalls eine erhöhte Entzündungsreaktion im Körper vorliegt, sind zum Beispiel Arthrose, Alzheimer, Diabetes und Krebs. Erkrankte könnten von den vorliegenden Ergebnissen profitieren und mit der speziellen Ernährung mit Nährstoffen ihre Lebensqualität im Idealfall ebenfalls steigern und eine reduzierte Krankheitsaktivität erfahren. Weitere Studien mit zusätzlichen Patientengruppen sind notwendig, um zu erkennen, ob die spezielle Ernährungsweise bei anderen Entzündungskrankheiten zu ähnlichen Verbesserungen führt.

Nicht nur für kranke Menschen, sondern auch für Gesunde könnten die Ergebnisse der verbesserten Lebensqualität relevant werden, da die meisten Menschen nach einer hohen Lebensqualität streben. Ob sich die spezielle Ernährungsweise bei gesunden Menschen auf die Lebensqualität auswirkt, sollte ebenfalls in weiteren Forschungsarbeiten untersucht werden.

Obwohl die Ergebnisse keine statistisch signifikante Verbesserung der psychischen Summenskala in der Interventionsgruppe ergaben, lässt sich ein Trend zu einer

Verbesserung erkennen. In Deutschland leiden über 10% aller 18-65 jährigen an einer Depression (Wittchen, Jacobi, Kloese und Ryl, 2010). Eine Person mit einer Depression hat über doppelt so viele Arbeits-Fehltage als eine gesunde Person (Wittchen et al. 2010). Die dadurch entstehenden Kosten sind eine große Herausforderung für das deutsche Gesundheitssystem. Ob die Ernährung bei diesen Menschen Einfluss auf die Psyche nehmen kann, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

### *Ausblick*

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann geschlossen werden, dass eine spezielle Ernährung mit Nährstoffen bei Rheumatikern positive Auswirkungen für den rheumatischen Patienten hat. Die Arbeit wirft die Frage auf, ob diese spezielle Ernährungsweise vorbeugend angewandt werden kann, um das Risiko zu senken, an Rheuma zu erkranken. Ebenso stellt sich die Frage, wie sich diese spezielle Ernährung mit Nährstoffen auf andere Krankheiten auswirkt und ob sie dem gesunden Menschen ebenfalls zu einer verbesserten Lebensqualität verhelfen kann. Könnte diese spezielle Ernährung darüber hinaus bei psychischen Erkrankungen helfen? Wie entwickeln sich Krankheiten generell, wenn man die spezifische Ernährung über einen mehrjährigen Zeitraum durchführt?

Weitere Forschungen über einen längeren mehrjährigen Zeitraum sind notwendig, um hier weitere Erkenntnisse zu gewinnen. Zusätzlich fehlen Studien mit weiteren Patientengruppen und mit gesunden Menschen, um den Einfluss einer spezifischen Ernährungsweise mit Nährstoffen besser einschätzen zu können. Solche Ergebnisse könnten auch neue Anstöße für eine Prävention von Krankheiten liefern.

## 8 Zusammenfassung

Diese Forschungsarbeit beschäftigte sich mit der Frage nach der Wirkung einer speziell zusammen gestellten Ernährungsweise mit dem Ziel Entzündungen zu senken. Diese Ernährungsweise wurde aus den Erkenntnissen von vorhergehender Studien im Bereich Ernährung und Entzündung entwickelt. Es wurde angenommen, dass eine spezielle Ernährungsweise mit dem Ziel, Entzündungen im Körper zu senken, zu einer deutlichen Verbesserung der Entzündungsparameter CRP, BSG und IL-6 im Blut von Rheumatikern führt. Gleichzeitig wurde angenommen, dass sich diese spezielle Ernährungsweise auf die Lebensqualität, die Herzratenvariabilität, die Krankheitsaktivität sowie die Handkraft und die Beweglichkeit der Hand in dieser Patientengruppe auswirkt. Es wurde erwartet, dass durch die spezielle Ernährungsweise eine Medikamentenreduktion erfolgen kann. Dementsprechend war es das Ziel dieser Arbeit, die Auswirkung der spezifischen Ernährung auf diese Krankheitsparameter bei Rheumatikern zu untersuchen.

### *Methodik*

Für die Studie wurden  $n=15$  Rheumatiker für die Ernährungsgruppe (EG) und  $n=16$  Rheumatiker für die Kontrollgruppe (KG) rekrutiert. Die EG verfolgte eine spezifische Ernährungsweise mit dem Ziel, Entzündungen zu senken, über einen Zeitraum von neun Monaten. Die spezifische Ernährungsweise beinhaltete fünf Punkte: Kohlenhydrate/Getreide reduzieren, Fettsäuren optimieren, qualitativ hochwertiges Eiweiß einsetzen, Kräuter und Gewürze verwenden und „Super-Foods für Rheuma“ einsetzen, dazu die Einnahme zusätzlicher Nährstoffe. Alle drei Monate wurden folgende Parameter erfasst: Die Krankheitsaktivität anhand des CDAs, die Handbeweglichkeit (Palmarflexion und Dorsalextension) mit einem Goniometer, die Handkraft mit einem Dynamometer, die Herzratenvariabilität (EKG-genau) mit dem Herzfrequenzmessgerät RS 800 sd, die Lebensqualität anhand des SF-36 und die Blutparameter IL-6, CRP und BSG. Die Medikamentenaufnahme wurde protokolliert.

### *Ergebnisse*

Die Analyse der Compliance der Teilnehmer für die spezifische Ernährungsweise ergab, dass sich die Probanden weitgehend an die Ernährungsweise hielten und die Nährstoffe regelmäßig einnahmen. Die selbst reportete hohe Compliance zeigte sich in der Auswertung der Ernährungsfragebögen in einem verbesserten Omega 3- zu Omega 6-Verhältnis ( $p=,034$ ) und einem nicht signifikanten Trend zur Erhöhung des prozentualen Fettgehalts in der Ernährung ( $p=,113$ ) sowie einem Trend zur Kohlenhydratreduktion ( $p=,217$ ). Gleichzeitig wurde ein signifikanter Rückgang des Körpergewichts und eine signifikante Verbesserung des BMI im Vergleich zur KG beobachtet.

### *Die Krankheitsaktivität*

Die Krankheitsaktivität verbesserte sich signifikant in der EG, nicht jedoch in der KG. Zu Beginn lag die Krankheitsaktivität der EG bei  $18,2 \pm 13,3$  Punkten und nach neun Monaten bei  $8,2 \pm 7,0$  Punkten. Die Krankheitsaktivität sank von einer mittleren Krankheitsaktivitätsstufe auf eine niedrige Krankheitsaktivitätsstufe.

### *Lebensqualität*

Die Analyse der Skalen der Lebensqualität ergab eine signifikante Verbesserung der folgenden Skalen in der EG: körperliche Summenskala, KÖFU (Körperliche Funktionsfähigkeit), AGES (Allgemeines Gesundheitsempfinden), VITA (Vitalität), SOFU (Soziale Funktionsfähigkeit), KÖRO (Körperliche Rollenfunktion) und SCHM (Schmerzen). Die psychische Summenskala stieg in der EG ebenfalls an, erreichte jedoch keine signifikante Veränderung im Vergleich zur KG. Ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich in der PSYC-Skala (psychisches Wohlbefinden) und in der EMORO-Skala (emotionale Rollenfunktion) von t1-t4.

### *Herzratenvariabilität*

in der EG wurde keine Veränderung der HRV-Werte beobachtet. Eine Reduktion folgender Parameter der HRV wurde in der KG beobachtet: SDNN ( $26,3 \pm 7,5$  auf  $23,3 \pm 13,5$ ), RMSSD ( $26,7 \pm 10,5$  auf  $25,2 \pm 16,6$ ), der SD1 ( $18,9 \pm 7,4$  auf  $17,8 \pm 11,8$ ) und der SD2 ( $31,8 \pm 8,5$  auf  $27,5 \pm 15,5$ ).

### *Handkraft*

Die Analyse der abhängigen Variablen ergab in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Veränderung in den Kraftwerten.

### *Handbeweglichkeit*

Die Dorsalextension nahm bei der EG leicht zu, von  $41,5 \pm 13,8^\circ$  auf  $44,2 \pm 11,7^\circ$ , und in der KG leicht ab, von  $44,8 \pm 15,6^\circ$  auf  $41,3 \pm 17,4^\circ$ . Die Veränderungen waren in keiner Gruppe signifikant. Die Palmarflexion veränderte sich in der EG nicht. In der KG wurde eine Verbesserung von  $44,7 \pm 14,8^\circ$  auf  $50,7 \pm 16,4^\circ$  beobachtet.

### *Blutwerte*

Die Analyse der Blutwerte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Blutwerten CRP und BSG.

### *Analyse der Medikamenteneinnahme*

Von drei Probanden der EG, die NSAIDs benutzen, setzten drei Probanden diese im Verlauf der Studie ab. Zu Beginn der Studie nahmen acht Probanden Glukokortikoide, wovon sieben die Einnahme reduzierten und vier Probanden diese komplett absetzten. Sieben Probanden der EG benutzten DMARDs, die von vier Probanden reduziert wurden.

### *Schlussfolgerung*

Die Ergebnisse zeigen, dass eine spezifische Ernährungsweise mit Nährstoffen das Krankheitsbild bei Rheumatikern positiv beeinflussen kann. Daher liegt der Schluss nahe, dass eine spezifische Ernährung die traditionelle schulmedizinischen Behandlung positiv unterstützen und zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer Reduktion der Krankheitsaktivität sowie einer Reduktion der Medikamenteneinnahme führen könnte.

## Literaturverzeichnis

- Abell, J., Hootman, J., Zack, M., Moriarty, D. & Helmick, C. (2005). Physical activity and health related quality of life among people with arthritis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 59, 380-385.
- Abelson, B., Sokka, T. & Pincus, T. (2009). Declines in erythrocyte sedimentation rates in patients with rheumatoid arthritis over the second half of the 20th century. *Journal of Rheumatology*, 36, 1596-1599.
- Adam, O., Fasse, S. & Ditrich, O. (2009). Diet in rheumatic disease. *Journal of Rheumatology*, 68, 549-558.
- Adam, O., Wolfram, G. & Zöllner, N. (1986). Effect of alpha-linolenic acid in the human diet on linoleic acid metabolism and prostaglandin biosynthesis. *Journal of Lipid Research*, 27, 421-426.
- Adams, J., Burridge, J., Mullee, M., Hammond, A. & Cooper, C. (2004). Correlation between upper limb functional ability and structural hand impairment in an early rheumatoid population. *Clinical Rehabilitation*, 18, 405-413.
- Adlan, A. M., Lip, G. Y., Paton, J. F., Kitas, G. D. & Fisher, J. P. (2014). Autonomic function and rheumatoid arthritis-A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44, 283-304.
- Ahmed, S. (2010). Green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate in arthritis: progress and promise. *Arthritis Research and Therapy*, 12, 208.
- Aktekin, L. A., Eser, F., Baskan, B. M., Sivas, F., Malhan, S., Oksuz, E. & Bodur, H. (2011). Disability of Arm Shoulder and Hand Questionnaire in rheumatoid arthritis patients: relationship with disease activity, HAQ, SF-36. *Rheumatology International*, 31, 823-826.
- Aletaha, D. & Smolen, J. (2005). The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23, 100-108.
- Alipour, B., Homayouni-Rad, A., Vaghef-Mehrabany, E., Sharif, S. K., Vaghef-Mehrabany, L., Asghari-Jafarabadi, M. & Mohtadi-Nia, J. (2014). Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 17, 519-527.
- Amarantos, E., Martinez, A. & Dwyer, J. (2001). Nutrition and quality of life in older adults. *The Journals of Gerontology*, 56, 54-64.
- Amdekar, S., Singh, V., Singh, R., Sharma, P., Keshav, P. & Kumar, A. (2011). Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei: COX-2 inhibitor. *Journal of Clinical Immunology*, 31, 147-154.
- Anichkov, D. A., Shostak, N. A. & Ivanov, D. S. (2007). Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *International Journal Clinical Practice*, 61, 777-783.



- Anokye, N., Trueman, P., Green, C., Pavey, T. & Taylor, R. (2012). Physical activity and health related quality of life. *BioMedCentral Public Health*, 12, 624.
- Atkinson, F. S., Foster-Powell, K. & Brand-Miller, J. C. (2008). International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care*, 31, 2281-2283.
- Atwa, M. A., Balata, M. G., Hussein, A. M., Abdelrahman, N. I. & Elminshawy, H. H. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis and its association with disease activity and serum tumor necrosis factor-alpha. *Saudi Medical Journal*, 34, 806-813.
- Bahadori, B., Uitz, E., Thonhofer, R., Trummer, M., Pestemer-Lach, I., McCarty, M. & Krejs, G. J. (2010).  $\omega$ -3 Fatty Acids Infusions as Adjuvant Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 34, 151-155.
- Baldwin, W., McRae, S., Marek, G., Wymer, D., Pannu, V., Baylis, C. Johnson, R. J. & Sautin, Y. Y. (2011). Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 60, 1258-1269.
- Bartolí, R., Fernández-Bañares, F., Navarro, E., Castella, E., Mañé, J., Alvarez, M. Pastor, C., Cabré, E. & Gassull, M. A. (2000). Effect of olive oil on early and late events of colon carcinogenesis in rats: modulation of arachidonic acid metabolism and local prostaglandin E(2) synthesis. *Gut*, 46, 191-199.
- Bayer, S. & Schmidt, K. (2003). Immunmodulatorische Wirkungen essentieller Fettsäuren bei chronisch entzündlichen Erkrankungen. In: *MVS Medizinverlage. Stuttgart: Haug Verlag*.
- Beckmann, G. & Rüffer, A. (2000). *Mikroökologie des Darms*. Hannover: Schlütersche.
- Belcaro, G., Cesarone, M. R., Errichi, S., Zulli, C., Errichi, B. M., Vinciguerra, G., Ledda, A., Di Renzo, A., Stuard, S, Dugall, M, Pellegrini, L., Gizzi, G., Ippolito, E., Ricci, A. Cachio, M., Cipollone, G., Ruffini, I, Fano, F., Hosoi, M. & Rohdewald, P. (2008). Variations in C-reactive protein, plasma free radicals and fibrinogen values in patients with osteoarthritis treated with Pycnogenol. *Journal Redox Report*, 13, 271-276.
- Bentley, M. J., & Reed, G. W. (2008). Simplified composite disease activity measures in rheumatoid arthritis: should they be used in standard care? *Clinical Experimental Rheumatology*, 26, 358-366.
- Bergström, U., Jacobsson, L. T., Nilsson, J. Å., Wirfält, E. & Turesson, C. (2013). Smoking, low formal level of education, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 42, 123-130.
- Binkley, N. C., Krueger, D. C., Kawahara, T. N., Engelke, J. A., Chappell, R. J. & Suttie, J. W. (2002). A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 1055-1060.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T. & Dawson-Hughes, B. (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(1), 18-28.

- Bjarnason, I., Williams, P., So, A., Zanelli, G. D., Levi, A. J., Gumpel, J. M., Peters T. J., Ansell, B. (1984). Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 2, 1171-1174.
- Bjarnason, I., Zanelli, G., Prouse, P., Williams, P., Gumpel, M. J. & Levi, A. J. (1986). Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine. *Drugs*, 32, 35-41.
- Bluma A. & Ciprova, I. (2015). Diversity of Lactic acid bacteria in raw milk. *Food Science*, 1, 157-161.
- Bodur, H., Yilmaz, O. & Keskin, D. (2006). Hand disability and related variables in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 26, 541-544.
- Bond, V., Curry, B. H., Adams, R. G., Asadi, M. S., Stancil, K. A., Millis, R. M. & Haddad, G. E. (2014). Effects of Nitrate Supplementation on Cardiovascular and Autonomic Reactivity in African-American Females. *International Scholarly Research Notices Physiology*, 676235.
- Boonen, A. & Severens, J. L. (2011). The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 30, 3-8.
- Booth, F. W., Roberts, C. K. & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, 2, 1143-1211.
- Borer, K. (2013). *Advanced Exercise Endocrinology*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Brance, M. L., Brun, L. R., Lioi, S., Sanchez, A., Abdala, M. & Oliveri, B. (2015). Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 35, 499-505.
- Broughton, K. S., Rule, D. C. & Handrich, E. (2011). Prostaglandin E2 production in mice is reduced by consumption of range-fed sources of red meat. *Nutrition Research*, 31, 907-914.
- Buhrmann, C., Mobasheri, A., Busch, F., Aldinger, C., Stahlmann, R., Montaseri, A. & Shakibaei, M. (2011). Curcumin Modulates Nuclear Factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)-mediated Inflammation in Human Tenocytes in Vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 286, 28556-28566.
- Bulló, M., Casas, R., Portillo, M. P., Basora, J., Estruch, R., García-Arellano, A., Lasa, A., Juanola-Falgarona, M., Arós, F. & Salas-Salvadó, J. (2013). Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23, 443-450.
- Burgerstein L. (2012). *Burgersteins Handbuch Nährstoffe* (12. Aufl.). Stuttgart: TRIAS Verlag.
- Calder, P. C. (2011). Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. *European Journal of Pharmacology*, 668, 50-58.
- Calder, P. C. & Yaqoob, P. (1999). Glutamine and the immune system. *Amino Acids*, 17, 227-241.
- Calder, P. C. & Zurier, R. B. (2001). Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 4, 115-121.

- Carlson, S. J., Nandivada, P., Chang, M. I., Mitchell, P. D., O'Loughlin, A., Cowan, E., Gura, K. M., Nose, V., Bistrain, B. R. & Puder, M. (2015). The addition of medium-chain triglycerides to a purified fish oil-based diet alters inflammatory profiles in mice. *Metabolism*, *64*, 274-282.
- Carrillo, C., Cavia Mdel, M. & Alonso-Torre, S. (2012). Role of oleic acid in immune system; mechanism of action; a review. *Nutricion Hospitalaria*, *27*, 978-990.
- Caughey, G. E., James, M. J., Proudman, S. M. & Cleland, L. G. (2010). Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. *Complementary Therapies in Medicine*, *18*, 171-174.
- Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J. & Kemp, A. H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, *5*, 80.
- Chandran, B. & Goel, A. (2012). A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytotherapy Research*, *26*, 1719-1725.
- Cheng, J., Chen, X., Zhao, S. & Zhang, Y. (2015). Antioxidant-capacity-based models for the prediction of acrylamide reduction by flavonoids. *Food Chemistry*, *168*, 90-99.
- Chiang, E. P., Selhub, J., Bagley, P. J., Dallal, G. & Roubenoff, R. (2005). Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, *7*, R1404-1411.
- Chiang, E. P., Smith, D. E., Selhub, J., Dallal, G., Wang, Y. C. & Roubenoff, R. (2005). Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthritis Research and Therapy*, *7*, 1254-1262.
- Choi, Y. J., Lee, W. S., Lee, E. G., Sung, M. S. & Yoo, W. H. (2014). Sulforaphane inhibits IL-1 $\beta$ -induced proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and the production of MMPs, COX-2, and PGE2. *Inflammation*, *37*, 1496-1503.
- Chuang, C. C., Martinez, K., Xie, G., Kennedy, A., Bumrungpert, A., Overman, A., Jia, W. & McIntosh, M. K. (2010). Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *92*, 1511-1521
- Chun, O. K., Chung, S.-J., Claycombe, K. J. & Song, W. O. (2008). Serum C-Reactive Protein Concentrations Are Inversely Associated with Dietary Flavonoid Intake in U.S. Adults. *Journal of Nutrition*, *138*, 753-760.
- Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'Dell, J. R., Hooper, M. M., Bradley, J. D., Bingham, C. O., Weisman, M. H., Jackson, C. G. Lane, N. E., Cush, J. J., Moreland, L. W., Schumacher, H. R., Oddis, C. V. Wolfe, F., Molitor, J. A, Yocum, D. E., Schnitzer, T. J., Furst, D. E., Sawitke, A., Shi, H., Brandt, K. D., Moskowitz, R. W. & Williams, H. J. (2006). Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *New England Journal of Medicine*, *354*, 795-808.

- Comstock, G. W., Burke, A. E., Hoffman, S. C., Helzlsouer, K. J., Bendich, A., Masi, A. T., Norkus, E. P., Malamet, R. L. & Gershwin, M. E. (1997). Serum concentrations of alpha tocopherol, beta carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases*, 56, 323-325.
- Conly, J. M. & Stein, K. (1992). The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis. *Progress in Food and Nutrition Science*, 16, 307-343.
- Cooper, T. M., McKinley, P. S., Seeman, T. E., Choo, T. H., Lee, S. & Sloan, R. P. (2014). Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain Behavior and Immunity*, 49, 94-100.
- Cordain, L., Toohey, L., Smith, M. J. & Hickey, M. S. (2000). Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *The British Journal of Nutrition*, 83, 207-217.
- Coulson, S., Butt, H., Vecchio, P., Gramotnev, H. & Vitetta, L. (2013). Green-lipped mussel extract (*Perna canaliculus*) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles. *Inflammopharmacology*, 21, 79-90.
- Danese, S., Vetrano, S., Zhang, L., Poplis, V. A. & Castellino, F. J. (2010). The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood*, 115, 1121-1130.
- Darlington, L. G., Ramsey, N. W. & Mansfield, J. R. (1986). Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis *Lancet*, 1, 236-238.
- Darlington, L. G. & Stone, T. W. (2001). Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *The British Journal of Nutrition*, 85, 251-269.
- De Lorgeril, M. & Salen, P. (2014). Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *International Journal Food Science and Nutrition*, 65, 577-581.
- De Punder, K. & Pruimboom, L. (2013). The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*, 5(3), 771-787.
- De Smet, L. (2006). The distal radioulnar joint in rheumatoid arthritis. *Acta Orthopaedica Belgica*, 72, 381-386.
- Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S. & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 29, 313-326.
- Dobrek, Ł., Baranowska, A., Skowron, B. & Thor, P. J. (2014). The influence of piroxicam, a non-selective cyclooxygenase inhibitor, on autonomic nervous system activity in experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis and bladder outlet obstruction in rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71, 497-507.

- Doets, E. L., de Wit, L. S., Dhonukshe-Rutten, R. A., Cavelaars, A. E., Raats, M. M., Timotijevic, L., Brzozowska, A., Wijnhoven, T. M., Pavlovic, M., Totland, T. H., Andersen, L.F., Ruprich, J., Pijls L. T., Ashwell, M., Lambert, J. P., van 't Veer, P., de Groot, L. C. (2008). Current micronutrient recommendations in Europe: towards understanding their differences and similarities. *European Journal of Nutrition*, *47*, 17-40.
- Dogru, B., Sirzai, H., Yilmaz, F., Polat, B. & Kuran, B. (2013). Effects of isotonic and isometric hand exercises on pain, hand functions, dexterity and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, *33*, 2625-2630.
- Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M., Grazia Clemente, M., Sapone, A. T. A., Thakar, M., Iacono, G., Carroccio, A., D'Agate, C., Not, T., Zampini, L., Catassi, C. & Fasano, A. (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *41*, 408-419.
- Drewnowski, A. & Evans, W. J. (2001). Nutrition, physical activity, and quality of life in older adults: summary. *Journal of Gerontology Series A*, *56*, 89-94.
- Duntas, L. H. (2009). Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*, *41*, 443-447.
- Durmus, D., Uzuner, B., Durmaz, Y., Bilgici, A. & Kuru, O. (2013). Michigan Hand Outcomes Questionnaire in rheumatoid arthritis patients: relationship with disease activity, quality of life, and handgrip strength. *Journal Back Musculoskeletal Rehabilitation*, *26*, 467-473.
- Ebina, K., Shi, K., Hirao, M., Kaneshiro, S., Morimoto, T., Koizumi, K., Yoshikawa, H. & Hashimoto, J. (2012). Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, *23*, 1001-1005.
- Efthimiou, P. & Kukar, M. (2010). Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis: proposed mechanism of action and efficacy of commonly used modalities. *Rheumatology International*, *30*, 571-586.
- El-Kadre, L. J. & Tinoco, A. C. (2013). Interleukin-6 and obesity: the crosstalk between intestine, pancreas and liver. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *16*, 564-568.
- Ellert, U. & Kurth, B. M. (2004). Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population. *Bundesgesundheitsblatt*, *47*, 1027-1032.
- Emery, P., Gabay, C., Kraan, M. & Gomez-Reino, J. (2007). Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, *27*, 793-806.
- Engelberger, R. P., Limacher, A., Kucher, N., Baumann, F., Silbernagel, G., Benghozi, R., Do, D. D., Willenberg, T. & Baumgartner, I. (2015). Biological variation of established and novel biomarkers for atherosclerosis: Results from a prospective, parallel-group cohort study. *Clinica Chimica Acta*, *447*, 16-22.

- Erdinest, N., Shmueli, O., Grossman, Y., Ovadia, H. & Solomon, A. (2012). Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 53, 4396-4406.
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Di Palo, C. & Giugliano, D. (2010). Dietary glycemic index and glycemic load are associated with metabolic control in type 2 diabetes: The CAPRI experience. *Metabolic Syndrome Related Disorders*, 8, 255-261
- Esposito, K., Nappo, F., Marfella, R., Giugliano, G., Giugliano, F., Ciotola, M., Quagliaro, L., Ceriello, A. & Giugliano, D. (2002). Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*, 106, 2067-2072.
- Evrengül, H., Dursunoglu, D., Cobankara, V., Polat, B., Selecı, D., Kabukçu, S., Kaftan, A., Semiz, E. & Kilic, M. (2004). Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 24, 198-202.
- Farah, B. Q., Lima, A. H., Cavalcante, B. R., de Oliveira, L. M., Brito, A. L., de Barros, M. V. & Ritti-Dias, R. M. (2016). Intra-individuals and inter- and intra-observer reliability of short-term heart rate variability in adolescents. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 36, 33-39.
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiology Reviews*, 91, 151-175.
- Fasano, A. (2012). Leaky gut and autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 42, 71-78.
- Fautrel, B. & den Broeder, A. A. (2015). De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Practice and Research in Clinical Rheumatology*, 29, 550-565.
- Foster-Powell, K., Holt, S. H. & Brand-Miller, J. C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American Journal of clinical Nutrition*, 76, 5-56.
- Friso, S., Jacques, P. F., Wilson, P. W., Rosenberg, I. H. & Selhub, J. (2001). Low circulating vitamin B(6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation*, 103, 2788-2791.
- Fukae, J., Amasaki, Y., Yamashita, Y., Bohgaki, T., Yasuda, S., Jodo, S., Atsumi, T. & Koike, T. (2005). Butyrate suppresses tumor necrosis factor alpha production by regulating specific messenger RNA degradation mediated through a cis-acting AU-rich element. *Arthritis Rheumatology*, 52(9), 2697-2707.
- Fukuda, W., Omoto, A., Ohta, T., Majima, S., Kimura, T., Tanaka, T., Kohno, M. & Kawahito, Y. (2013). Low body mass index is associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 16, 297-302.
- García, M. D., García, C. M., & Hernández, A. (2006). Importance of lipids in the nutritional treatment of inflammatory diseases. *Nutricion Hospitalaria*, 21, 28-41.

- Gaujoux-Viala, C., Mouterde, G., Baillet, A., Claudepierre, P., Fautrel, B., Le Loët, X. & Maillefert, J. F. (2012). Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*, 79, 149-155.
- Gay, S., Gay, R. E. & Koopman, W. J. (1993). Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: two cellular mechanisms explain joint destruction? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52, 39-47.
- Geusens, P., Wouters, C., Nijs, J., Jiang, Y. & Dequeker, J. (1994). Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 37, 824-829.
- Ghavipour, M., Sotoudeh, G., Tavakoli, E., Mowla, K., Hasanzadeh, J. & Mazloom, Z. (2016). Pomegranate extract alleviates disease activity and some blood biomarkers of inflammation and oxidative stress in Rheumatoid Arthritis patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2016.
- Gottenberg, J. E., Dayer, J. M., Lukas, C., Ducot, B., Chiochia, G., Cantagrel, A., Saraux, A., Roux-Lombard, P. & Mariette, X. (2012). Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Annals of Rheumatic Diseases*, 71, 1243-1248.
- Grassi, W., De Angelis, R., Lamanna, G. & Cervini, C. (1998). The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*, 27, 18-24.
- Grazio, S., Naglic, D. B., Anic, B., Grubisic, F., Bobek, D., Bakula, M., Kavanagh, H.S. Kuna, A. T. & Cvijetic, S. (2015). Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *American Journal of Medicine Science*, 349, 46-49.
- Gu, X., Wu, H. & Fu, P. (2013). Allicin attenuates inflammation and suppresses HLA-B27 protein expression in ankylosing spondylitis mice. *Biomed Res Int*, 2013, 171573.
- Guadagni, M. & Biolo, G. (2009). Effects of inflammation and/or inactivity on the need for dietary protein. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12, 617-622.
- Guarner, F. (2005). Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders. *British Journal of Nutrition*, 93, 61-65.
- Hafström, I., Ringertz, B., Spångberg, A., von Zweigbergk, L., Brannemark, S., Nylander, I., Rönnelid, J., Laasonen, L. & Klareskog, L. (2001). A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology*, 40, 1175-1179.
- Hahn, J. M. (2006). *Checkliste Innere Medizin* (6. Aufl.). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Hansen, A. L., Dahl, L., Olson, G., Thornton, D., Graff, I. E., Froyland, L., Thayer, J. F. & Pallesen, S. (2014). Fish consumption, sleep, daily functioning, and heart rate variability. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10, 567-575.
- Hatakka, K., Martio, J., Korpela, M., Herranen, M., Poussa, T., Laasanen, T., Saxelin, M., Vaspaatalo, H., Moilanen, E. & Korpela, R. (2003). Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis – a pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 32, 211-215.

- Hätönen, K. A., Virtamo, J., Eriksson, J. G., Sinkko, H. K., Sundvall, J. E. & Valsta, L. M. (2011). Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. *The British Journal of Nutrition*, *106*, 248-253.
- Haugen, M., Kjeldsen-Kragh, J., Nordvåg, B. Y. & Førre, O. (1991). Diet and disease symptoms in rheumatic diseases--results of a questionnaire based survey. *Clinical Rheumatology*, *10*, 401-407.
- Hecker, M., Sommer, N., Voigtmann, H., Pak, O., Mohr, A., Wolf, M., Vadász, I., Herold, S., Weissmann, N., Morty, R. E., Seeger, W., Mayer, K. (2014). Impact of short- and medium-chain fatty acids on mitochondrial function in severe inflammation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *38*, 587-594.
- Helliwell, M., Coombes, E. J., Moody, B. J., Batstone, G. F. & Robertson, J. C. (1984). Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *43*, 386-390.
- Herold, M., Conrad, K. & Sack, U. (2012). *Autoimmunerkrankungen – ein Leitfadens für Hausärzte*. Lengerich: Pabs Science Publishers.
- Holzapfel, W. (2004) *Lexikon Lebensmittel-Mikrobiologie und -Hygiene*. Hamburg: Behr.
- Hong, Y. H., Chao, W. W., Chen, M. L. & Lin, B. F. (2009). Ethyl acetate extracts of alfalfa (*Medicago sativa* L.) sprouts inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Journal of Biomedical Science*, *16*, 64.
- Horn, F. (2015). *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium* (6. Aufl.). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Horrobin, D. F., Manku, M. S., Oka, M., Morgan, R. O., Cunnane, S. C., Ally, A. I., Ghayur, T., Schweitzer, M. & Karmali, R. A. (1979). The nutritional regulation of T lymphocyte function. *Medical Hypotheses*, *5*, 969-985.
- Hottenrott, K (2002). Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. In: Hottenrott, K. (Hrsg.) Herzfrequenzvariabilität im Sport, Rehabilitation und Training. Hamburg: Czwalina, S. 9-26.
- Hottenrott, K., Hoos, O. & Esperer (2006). Herzfrequenzvariabilität und Sport-Aktueller Stand. *Herz*, *31*, 544-552.
- Hua, J., Sakamoto, K., Kikukawa, T., Abe, C., Kurosawa, H. & Nagaoka, I. (2007). Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1beta-mediated activation of synoviocytes. *Inflammation Research*, *56*, 432-438.
- Huang, E. Y., Devkota, S., Moscoso, D., Chang, E. B. & Leone, V. A. (2013). The role of diet in triggering human inflammatory disorders in the modern age. *Microbes and Infection*, *15*, 765-774.
- Huscher, D., Mittendorf, T., von Hinuber, U., Kotter, I., Hoese, G., Pfafflin, A., Bischoff, A. & Zink, A. (2015). Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Annals of Rheumatic Diseases*, *74*, 738-745.



- Imagawa, K., de Andrés, M. C., Hashimoto, K., Pitt, D., Itoi, E., Goldring, M. B., Roach, H. I. & Oreffo, R. O. C. (2011). The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) inhibitor on primary human chondrocytes - Implications for osteoarthritis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 405, 362-367.
- Iovu, M., Dumais, G. & du Souich, P. (2008). Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16, 14-18.
- Izawa, S., Miki, K., Liu, X. & Ogawa, N. (2013). The diurnal patterns of salivary interleukin-6 and C-reactive protein in healthy young adults. *Brain Behavior and Immunity*, 27, 38-41.
- Javadi, F., Eghtesadi, S., Ahmadzadeh, A., Aryaeian, N., Zabihyeganeh, M., Foroushani, A. R. & Jazayeri, S. (2014). The effect of quercetin on plasma oxidative status, C-reactive protein and blood pressure in women with rheumatoid arthritis. *International Journal of Preventive Medicine*, 5, 293-301.
- Jenkins, R. T., Rooney, P. J., Jones, D. B., Bienenstock, J. & Goodacre, R. L. (1987). Increased intestinal permeability in patients with rheumatoid arthritis: a side-effect of oral nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy? *British Journal of Rheumatology*, 26, 103-107.
- Jenkinson, C., Wright, L. & Coulter, A. (1994). Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. *Quality of Life Research*, 3, 7-12.
- Jiang, X., Qu, Q., Li, M., Miao, S., Li, X. & Cai, W. (2014). Horsetail mixture on rheumatoid arthritis and its regulation on TNF-alpha and IL-10. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27, 2019-2023.
- Johnson, R. J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., Ishimoto, T., Sautin, Y. Y. & Lanaspá, M. A. (2013). Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 62, 3307-3315.
- Jones, G., Strugnell, S. A. & DeLuca, H. F. (1998). Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiology Reviews*, 78, 1193-1231.
- Jossé, S. (2014) *ATIs: Ein Faktor bei Zöliakie und Weizensensitivität*. Zugriff am 15.03.2015 unter <http://www.mein-allergie-portal.com/zoeliakie-und-gluten-sensitivitaet/417-ati-ein-faktor-bei-zoeliakie-und-weizensensitivitaet.html>
- Jovanović, J., Stojanović, M., Jovanović, V., Dimić, A., Božilov, S., Stamenković, B. & Milenković, S. (2015). Influence of disease activity on functional capacity in patients with rheumatoid arthritis. *Vojnosanitetski Pregled*, 72, 21-25.
- June, R. R. & Olsen, N. J. (2016). Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapies*, 16, 1303-1309.
- Junker, Y., Zeissig, S., Kim, S. J., Barisani, D., Wieser, H., Leffler, D. A., Zevallos, V., Libermann, T. A., Dillon, S., Freitag, T. L., Kelly, C. P. & Schuppan, D. (2012). Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *Journal Experimental Medicine*, 209, 2395-2408.

- Kalogeropoulos, N., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Rousinou, G., Toutouza, M. & Stefanadis, C. (2010). Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. *Clinica Chimica Acta*, 411, 584-591.
- Kang, S. Y., Kim, M. H. & Lee, W. I. (2010). Measurement of inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*, 30, 301-306.
- Katcher, H. I., Ferdowsian, H. R., Hoover, V. J., Cohen, J. L., & Barnard, N. D. (2010). A worksite vegan nutrition program is well-accepted and improves health-related quality of life and work productivity. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 56, 245-252.
- Keenan, R. T., Swearingen, C. J. & Yazici, Y. (2008). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clinical Experimental Rheumatology*, 26, 814-819.
- Kemp, A. H., Fráguas, R., Brunoni, A. R., Bittencourt, M. S., Nunes, M. A., Dantas, E. M., Andreão, R. V., Mill, J. G., Ribeiro, A. L., Koenig, J., Thayer, J. F., Benseñor, I. M. & Lotufo, P. A. (2016). Differential Associations of Specific Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Resting-State Heart Rate and Heart Rate Variability: Implications for Health and Well-Being. *Psychosomatic Medicine*, 78, 810-818.
- Kim, D. H., Chang, Y. H. & Kwak, H. S. (2014). The Preventive Effects of Nanopowdered Peanut Sprout-added Caciocavallo Cheese on Collagen-induced Arthritic Mice. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 34, 49-56.
- Kirkeskov, B., Christensen, R., Bügel, S., Bliddal, H., Danneskiold-Samsøe, B., Christensen, L. P. & Andersen, J. R. (2011). The effects of rose hip (*Rosa canina*) on plasma antioxidative activity and C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis and normal controls: a prospective cohort study. *Phytomedicine*, 18, 953-958.
- Kiso, Y. (2011). Pharmacology in health foods: effects of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on the age-related decline in brain and cardiovascular system function. *Journal Pharmaceutical Science*, 115, 471-475.
- Kjeldsen-Kragh, J., Haugen, M., Borchgrevink, C. F., Laerum, E., Eek, M., Mowinkel, P., Hovi, K. & Førre, O. (1991). Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 338, 899-902.
- Koerber, K., Männle, T. & Leitzmann, C. (2004). *Vollwert-Ernährung. Konzeption einer zeitgemäßen und nachhaltigen Ernährung* (10. Aufl.). Stuttgart: Haug Verlag.
- Kolderup, A. & Svihus, B. (2015). Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2015, 823081.

- Komprda, T., Zelenka, J., Fajmonová, E., Fialová, M. & Kladroba, D. (2005). Arachidonic Acid and Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Contents in Meat of Selected Poultry and Fish Species in Relation to Dietary Fat Sources. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 6804-6812.
- Kong, J. S., Yoo, S. A., Kim, H. S., Kim, H. A., Yea, K., Ryu, S. H., Chung, Y. J., Cho, C. S. & Kim, W. U. (2010). Inhibition of synovial hyperplasia, rheumatoid T cell activation, and experimental arthritis in mice by sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate. *Arthritis and Rheumatology*, 62, 159-170.
- Konic-Ristic, A., Dodig, D., Krstic, R., Jelic, S., Stankovic, I., Ninkovic, A., Radic, J., Besu, Bonaci-Nikolic, B., Jojic, N., Djordjevic, M., Propovic, D. & Juranic, Z. (2009). Different levels of humoral immunoreactivity to different wheat cultivars gliadin are present in patients with celiac disease and in patients with multiple myeloma. *Bio Med Central Immunology*, 10, 32.
- Kono, H., Fujii, H., Asakawa, M., Yamamoto, M., Matsuda, M., Maki, A. & Matsumoto, Y. (2003). Protective effects of medium-chain triglycerides on the liver and gut in rats administered endotoxin. *Annals of Surgery*, 237, 246-255.
- Kosinski, M., Keller, S. D., Hatoum, H. T., Kong, S. X. & Ware, J. E. Jr. (1999). The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: tests of data quality, scaling assumptions and score reliability. *Medical Care*, 37,10-22.
- Kox, M., Ramakers, B. P., Pompe, J. C., van der Hoeven, J. G., Hoedemaekers, C. W. & Pickkers, P. (2011). Interplay Between the Acute Inflammatory Response and Heart Rate Variability in Healthy Human Volunteers. *Shock*, 36, 115-120.
- Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Jubiz, W., DiGiacomo, R., Rynes, R., Bartholomew, L. E. & Sherman, M. (1990). Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis and Rheumatology*, 33, 810-820.
- Kusunoki, Y., Katsuno, T., Nakae, R., Watanabe, K., Ochi, F., Tokuda, M., Akagami, T., Miuchi, M., Miyagawa, J. & Namba, M. (2015). Insulin resistance and beta-cell function influence postprandial blood glucose levels in Japanese patients with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 31, 923-933.
- Lampert, R., Bremner, J. D., Su, S., Miller, A., Lee, F., Cheema, F., Goldberg, J. & Vaccarino, V. (2008). Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *American heart journal*, 156, 759.
- Lanaspa, M. A., Sanchez-Lozada, L. G., Choi, Y. J., Cicerchi, C., Kanbay, M., Roncal-Jimenez, C. A., Ishimoto, T., Li, N., Marek, G., Duranay, M., Schreiner, G., Rodriguez-Iturbe, B., Nakagawa, T., Kang, D. H., Sautin, Y. Y. & Johnson, R. J. (2012). Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *Journal of Biological Chemistry*, 287, 40732-40744.
- Lang, A., Lahav, M., Sakhnini, E., Barshack, I., Fidler, H. H., Avidan, B., Bardan, E., Hershkoviz, R., Bar-Meir, S. & Chowers, Y. (2004). Allicin inhibits spontaneous and TNF-alpha induced secretion of proinflammatory cytokines

- and chemokines from intestinal epithelial cells. *Clinical Nutrition*, 23, 1199-1208.
- Laufer, S., Gay, S., & Brune, K. (2002). *Rheumatische Erkrankungen und Entzündung: Von den molekularen Grundlagen zur medikamentösen Therapie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Lazzerini, P. E., Acampa, M., Hammoud, M., Maffei, S., Capecchi, P. L., Selvi, E., Bisogno, S., Galeazzi, M. & Pasini, F. L. (2008). Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 35, 1958-1965.
- Lee, J. H. & Kim, G. H. (2010). Evaluation of antioxidant and inhibitory activities for different subclasses flavonoids on enzymes for rheumatoid arthritis. *Journal of Food Science*, 75, 212-217.
- Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., Dacquin, R., Mee, P. J., Mckee, M. D., Jung, D. Y., Zhang, Z., Kim, J. K., Mauvais-Jarvais, F., Ducy, P. & Karsenty, G. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130, 456-469.
- Leeb B. F., Petera P. & Neumann K. (1996). Results of a multicenter study of chondroitin sulfate (Condrosulf) use in arthroses of the finger, knee and hip joints. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 146, 609-614.
- Leeb, B. F., Sautner, J., Mai, H. T., Haindl, P. M., Deutsch, C. & Rintelen, B. (2009). A comparison of patient questionnaires and composite indexes in routine care of rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine*, 76, 658-664.
- Li, D., Ng, A., Mann, N. & Sinclair, A. (1998). Contribution of meat fat to dietary arachidonic acid. *Lipids*, 33, 437-440.
- Li, F., Hullar, M. A. J., Schwarz, Y. & Lampe, J. W. (2009). Human Gut Bacterial Communities Are Altered by Addition of Cruciferous Vegetables to a Controlled Fruit- and Vegetable-Free Diet. *The Journal of Nutrition*, 139, 1685-1691.
- Li, S. & Micheletti, R. (2011). Role of diet in rheumatic disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 37, 119-133.
- Liener, I. E. (1986). Trypsin Inhibitors: Concern for Human Nutrition or Not? *The Journal of Nutrition*, 116, 920-923.
- Liener, I. E. (1994). Implications of antinutritional components in soybean foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 34, 31-67.
- Lindstrom-Hazel, D., Kratt, A. & Bix, L. (2009). Interrater reliability of students using hand and pinch dynamometers. *American Journal of Occupational Therapy*, 63, 193-197.
- Liou, Y. A., King, D. J., Zibrik, D. & Innis, S. M. (2007). Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. *Journal of Nutrition*, 137, 945-952.
- Liu, S., Manson, J. E., Buring, J. E., Stampfer, M. J., Willett, W. C. & Ridker, P. M. (2002). Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75, 492-498.

- Lu, W. C., Tzeng, N. S., Kao, Y. C., Yeh, C. B., Kuo, T. B., Chang, C. C. & Chang, H. A. (2016). Correlation between health-related quality of life in the physical domain and heart rate variability in asymptomatic adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, 14, 149.
- MacDermid, J. C., Kramer, J. F., Woodbury, M. G., McFarlane, R. M. & Roth, J. H. (1994). Interrater reliability of pinch and grip strength measurements in patients with cumulative trauma disorders. *Journal of Hand Therapy*, 7, 10-14.
- Mandel, D. R., Eichas, K. & Holmes, J. (2010). *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *Bio Med Central Complementary and Alternative Medicine*, 10, 1.
- Martin, R. H. (1998). The role of nutrition and diet in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Nutrition Society*, 57, 231-234.
- Martínez, B., Miranda, J. M., Nebot, C., Rodríguez, J. L., Cepeda, A. & Franco, C. M. (2010). Differentiation of Farmed and Wild Turbot (*Psetta maxima*): Proximate Chemical Composition, Fatty Acid Profile, Trace Minerals and Antimicrobial Resistance of Contaminant Bacteria. *Food Science and Technology International*, 16, 435-441.
- Matsuno, H., Nakamura, H., Katayama, K., Hayashi, S., Kano, S., Yudoh, K. & Kiso, Y. (2009). Effects of an oral administration of glucosamine-chondroitin-quercetin glucoside on the synovial fluid properties in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Bioscience and Biotechnological Biochemistry*, 73, 288-292.
- McCann, J. C. & Ames, B. N. (2009). Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4), 889-907.
- McCann, K. (2007). Nutrition and Rheumatoid Arthritis. *EXPLORE: The Journal of Science and Healing*, 3, 616-618.
- Mease, P. (2013). Is reduction or discontinuation of therapy an acceptable possibility in psoriatic arthritis? *Clinical Experimental Rheumatology*, 31 78, 59-62.
- Medina, S., Domínguez-Perles, R., Moreno, D. A., García-Viguera, C., Ferreres, F., Gil, J. I. & Gil-Izquierdo, Á. (2015). The intake of broccoli sprouts modulates the inflammatory and vascular prostanoids but not the oxidative stress-related isoprostanes in healthy humans. *Food Chemistry*, 173, 1187-1194.
- Mesa García, M. D., Aguilera García, C. M. & Gil Hernández, A. (2006). Importance of lipids in the nutritional treatment of inflammatory diseases. *Nutrición Hospitalaria*, 21 2, 30-43.
- Morishita, M., Nagashima, M., Wauke, K., Takahashi, H. & Takenouchi, K. (2008). Osteoclast inhibitory effects of vitamin K2 alone or in combination with etidronate or risedronate in patients with rheumatoid arthritis: 2-year results. *Journal of Rheumatology*, 35, 407-413.
- Muñoz-Cánoves, P., Scheele, C., Pedersen, B. K. & Serrano, A. L. (2013). Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *The Febs Journal*, 280, 4131-4148.

- Nakamura, F. Y., Pereira, L. A., Esco, M. R., Flatt, A. A., Moraes, J. E., Cal Abad, C. C. & Loturco, I. (2016). Intra- and inter-day reliability of ultra-short-term heart rate variability in rugby union players. *Journal of Strength and Conditioning Research*. doi: 10.1519/JSC.0000000000001514
- Nakamura, H., Masuko, K., Yudoh, K., Kato, T., Kamada, T. & Kawahara, T. (2007). Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 27, 213-218.
- Navarro, S. L., Brasky, T. M., Schwarz, Y., Song, X., Wang, C. Y., Kristal, A. R., Kratz, M., White, E. & Lampe, J. W. (2012). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 21, 1167-1170.
- Neovius, M., Simard, J. F. & Askling, J. (2011). How large are the productivity losses in contemporary patients with RA, and how soon in relation to diagnosis do they develop? *Annals of Rheumatic Disease*, 70, 1010-1015.
- Niu, X. & Chen, G. (2014). Clinical biomarkers and pathogenic-related cytokines in rheumatoid arthritis. *Journal of Immunological Research*, 2014, 698192.
- Nöcker, R. M. (2012). *Das große Buch der Sprossen und Keime* (12. Aufl.). München: Heyne Verlag.
- Nordström, D. C., Friman, C., Konttinen, Y. T., Honkanen, V. E., Nasu, Y. & Antila, E. (1995). Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed. *Rheumatology International*, 14, 231-234.
- Nuernberg, K., Fischer, K., Nuernberg, G., Kuechenmeister, U., Klosowska, D., Eliminowska-Wenda, G., Fiedler, I. & Ender, K. (2005). Effects of dietary olive and linseed oil on lipid composition, meat quality, sensory characteristics and muscle structure in pigs. *Meat Science*, 70, 63-74
- Okamoto, H. (2008). Vitamin K and rheumatoid arthritis. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life Journal*, 60, 355-361.
- Olhagen, B. (1987). The intestine and rheumatism. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 16, 177-183.
- Oliver, J. E. & Silman, A. J. (2006). Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35, 169-174.
- Orlando, A., Linsalata, M., Notarnicola, M., Tutino, V. & Russo, F. (2014). Lactobacillus GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *Bio Med Central Microbiology*, 14, 19.
- Papada, E., Kaliora, A. C., Gioxari, A., Papalois, A. & Forbes, A. (2014). Anti-inflammatory effect of elemental diets with different fat composition in experimental colitis. *The British Journal of nutrition*, 111, 1213-1220.
- Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews. Endocrinology*, 8, 457-465.
- Peng, Q., Wei, Z. & Lau, B. H. S. (2000). Pycnogenol inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced nuclear factor kappa B activation and adhesion molecule expression in human vascular endothelial cells. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 57, 834-841.
- Peretz, A. M., Nève, J. D. & Famaey, J. P. (1991). Selenium in rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 20, 305-316.

- Perez-Jimenez, J., Neveu, V., Vos, F. & Scalbert, A. (2010). Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. *European Journal of Clinical Nutrition*, *64*, 112-120.
- Perona, J. S., Cabello-Moruno, R. & Ruiz-Gutierrez, V. (2006). The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *17*, 429-445.
- Pincus, T., Gibson, K. A. & Shmerling, R. H. (2014). An evidence-based approach to laboratory tests in usual care of patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Experimental Rheumatology*, *32*, 23-28.
- Pineda M., L., Thompson, S. F., Summers, K., de Leon, F., Pope, J. & Reid, G. (2011). A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Medical Science Monitor*, *17*, 347-354.
- Pizzuti, D., Buda, A., D'Odorico, A., D'Inca, R., Chiarelli, S., Curioni, A. & Martines, D. (2006). Lack of intestinal mucosal toxicity of *Triticum monococcum* in celiac disease patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *41*, 1305-1311.
- Pludowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokol, D., Czech-Kowalska, J., Dębski, R., Decsi, T., Dobrzańska, A., Franek, E., Głuszko, P., Grant, W. B., Holick, M. F., Yankovskaya, L., Konstantynowicz, J., Książyk, J. B., Księżopolska-Orłowska, K., Lewiński, A., Litwin, M., Lohner, S., Lorenc, R. S., Lukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Milewicz, A., Misiorowski, W., Nowicki, M., Povoroznyuk, V., Rozentryt, P., Rudenka, E., Shoenfeld, Y., Socha, P., Solnica, B., Szalecki, M., Tałałaj, M., Varbiro, S. & Zmijewski, M. A. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, *64*, 319-327.
- Pongchaidecha, A., Lailerd, N., Boonprasert, W. & Chattipakorn, N. (2009). Effects of curcuminoid supplement on cardiac autonomic status in high-fat-induced obese rats. *Nutrition*, *25*, 870-878.
- Poudyal, H., Panchal, S. K., Ward, L. C. & Brown, L. (2013). Effects of ALA, EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *24*, 1041-1052.
- Priehl, B., Pilz, S., Wolf, M., Tomaschitz, A., Obermayer-Pietsch, B., Graninger, W. & Pieber, T. R. (2010). Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *The Israel Medical Association Journal*, *12*, 136-139.
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, *5*, 2502-2521.
- Pusztai, A. (1993). Dietary lectins are metabolic signals for the gut and modulate immune and hormone functions. *European Journal of Clinical Nutrition*, *47*, 691-699.
- Raczkiewicz, A., Kisiel, B., Kulig, M. & Tłustochowicz, W. (2015). Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Rheumatology*, *21*, 126-130.

- Rall, L. C., Rosen, C. J., Dolnikowski, G., Hartman, W. J., Lundgren, N., Abad, L. W., Dinarello, C. A. & Roubenoff, R. (1996). Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging. Effects of muscle strength training and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arthritis and Rheumatism*, 39, 1115-1124.
- Rallidis, L. S., Paschos, G., Liakos, G. K., Velissaridou, A. H., Anastasiadis, G. & Zampelas, A. (2003). Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis*, 167, 237-242.
- Richy, F., Bruyere, O., Ethgen, O., Cucherat, M., Henrotin, Y. & Reginster, J. Y. (2003). Structural and Symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-analysis. *Archives of International Medicine*, 163, 1514-1522.
- Romero-Guzman, A. K., Menchaca-Tapia, V. M., Contreras-Yanez, I. & Pascual-Ramos, V. (2016). Patient and physician perspectives of hand function in a cohort of rheumatoid arthritis patients: the impact of disease activity. *Bio Med Central Musculoskeletal Disorders*, 17, 392.
- Rossini, M., Maddali Bongi, S., La Montagna, G., Minisola, G., Malavolta, N., Bernini, L., Cacace, E., Sinigaglia, L., Di Munno, O. & Adami, S. (2010). Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Research and Therapy*, 12, 216-216.
- Roubenoff, R. (2009). Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Research and Therapy*, 11, 108.
- Roubenoff, R., Roubenoff, R. A., Cannon, J. G., Kehayias, J. J., Zhuang, H., Dawson-Hughes, B., Dinarello, C. A. & Rosenberg, I. H. (1994). Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 93, 2379-2386.
- Ryan-Harshman, M. & Aldoori, W. (2005). The relevance of selenium to immunity, cancer, and infectious/inflammatory diseases. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*, 66, 98-102.
- Salaffi, F., Cimmino, M. A., Leardini, G., Gasparini, S. & Grassi, W. (2009). Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clinical Experimental Rheumatology*, 27, 552-559.
- Salis-Soglio, G. (2015). *Die Neutral-0-Methode: Mit Längen und Umfangsmessungen*. Leipzig: Springer
- Salminen, E., Heikkilä, S., Poussa, T., Lagström, H., Saario, R. & Salminen, S. (2002). Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer. *Journal of Preventive Medicine*, 34, 529-535.
- Sanchez-Mejia, R. O. & Mucke, L. (2010). Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1801, 784-790.



- Sartor, R. B. (1989). Importance of intestinal mucosal immunity and luminal bacterial cell wall polymers in the aetiology of inflammatory joint diseases. *Clinical Rheumatology*, 3, 223-245
- Sauder, K. A., McCrea, C. E., Ulbrecht, J. S., Kris-Etherton, P. M. & West, S. G. (2014). Pistachio nut consumption modifies systemic hemodynamics, increases heart rate variability, and reduces ambulatory blood pressure in well-controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Journal of American Heart Association*, 3.
- Sbong, S. & Feldman, M. (2015). Frequency and causes of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate disagreements in adults. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18, 29-32.
- Scheppach, W., Sommer, H., Kirchner, T., Paganelli, G. M., Bartram, P., Christl, S., Richter, F., Dusel, G. & Kasper, H. (1992). Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 103, 51-56.
- Schmid, A. (2009). Fettsäurezusammensetzung diverser Schweizer Brühwürste. *Fleischwirtschaft*, 89, 101-104.
- Schuppan, D., Pickert, G., Ashfaq-Khan, M. & Zevallos, V. (2015). Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 29, 469-476.
- Schurgers L, D. P., Spronk, H. M., Soute, B. A., Dhore, C. R., Cleutjens J. P., Vermeer C. (2001). Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Zeitschrift für Kardiologie*, 90, 57-63.
- Shea, M. K., Cushman, M., Booth, S. L., Burke, G. L., Chen, H. & Kritchevsky, S. B. (2014). Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 112, 438-444.
- Sheehy, C., Gaffney, K. & Mukhtyar, C. (2013). Standardized grip strength as an outcome measure in early rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 42, 289-293.
- Shewry, P. R. (2009). Wheat. *Journal of Experimental Botany*, 60, 1537-1553.
- Shrivastava, A. K., Singh, H. V., Raizada, A., Singh, S. K., Pandey, A., Singh, N., Yadav, D. S. & Sharma, H. (2014). Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergologia et Immunopathologia*, 43, 81-87.
- Silva, C. C., Bertollo, M., Reichert, F. F., Boulosa, D. A. & Nakamura, F. Y. (2016). Reliability of Heart Rate Variability in Children: Influence of Sex and Body Position During Data Collection. *Pediatric exercise science*, 1-28.
- Sirisinha, S. (2015). The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 33(2), 71-89.
- Sjölander, A., Magnusson, K. E. & Latkovic, S. (1986). Morphological changes of rat small intestine after short-time exposure to concanavalin A or wheat germ agglutinin. *Cell structure and function*, 11, 285-293.
- Sköldstam, L., Hagfors, L. & Johansson, G. (2003). An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 62, 208-214.

- So, J. S., Kwon, H. K., Lee, C. G., Yi, H. J., Park, J. A., Lim, S. Y., Hwang, K. C., Jeon, Y.H. & Im, S. H. (2008). Lactobacillus casei suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Molecular Immunology*, *45*, 2690-2696.
- So, J. S., Song, M. K., Kwon, H. K., Lee, C. G., Chae, C. S., Sahoo, A., Jash, A., Lee, S. H., Park, Z. Y. & Im, S. H. (2011). Lactobacillus casei enhances type II collagen/glucosamine-mediated suppression of inflammatory responses in experimental osteoarthritis. *Life Science*, *88*, 358-366.
- Sompayrac, L. (2012). *How the immune system works* (4th ed.). Hoboken, NJ: Wiley Blackwell.
- Song, C., Li, X., Leonard, B. E. & Horrobin, D. F. (2003). Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1 $\beta$ -induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats. *Journal of Lipid Research*, *44*, 1984-1991.
- Souci, S.W., Fachman, W. & Kraut, H. (2016). *Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen* (8. Aufl.). Berlin: MedPharm Scientific Publishers.
- Spahić, E., Hasić, S., Kiseljaković, E., Resić, H. & Kulić, M. (2015). Positive correlation between uric acid and C-reactive protein serum level in healthy individuals and patients with acute coronary syndromes. *Journal Medicinski Glasnik*, *12*, 128-132.
- Spinas, E., Saggini, A., Kritas, S. K., Cerulli, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., Pantalone, A., Frydas, A., Tei, M., Speziali, A., Saggini, R., Pandolfi, F., & Conti, P. (2015). Can vitamin a mediate immunity and inflammation? *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, *29*, 1-6.
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., Beysen, C., Hellerstein, M. K., Berglund, L. & Havel, P. J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Journal of Clinical Investigation*, *119*, 1322-1334.
- Teff, K. L., Elliott, S. S., Tschop, M., Kieffer, T. J., Rader, D., Heiman, M., Townsend, R. R., Keim, N. L., D'Alessio, D. & Havel, P. J. (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*, 2963-2972.
- ten Klooster, P. M., Vonkeman, H. E., Taal, E., Siemons, L., Hendriks, L., de Jong, A. J., Dutmer E. A., van Riel, P. L. & van de Laar, M. A. (2013). Performance of the Dutch SF-36 version 2 as a measure of health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Health Quality Life Outcomes*, *11*, 77.
- Tóthová, V., Bártlová, S., Dolák, F., Kaas, J., Kimmer, D., Maňhalová, J., Martinek, L. & Olišarová, V. (2014). Quality of life in patients with chronic diseases. *Neuro Endocrinology Letters*, *35*, 11-18.
- Tugwell, P., Idzerda, L. & Wells, G. A. (2008). Generic quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis. *American Journal of Managed Care*, *14*, 234.

- Tugwell, P., Wells, G., Strand, V., Maetzel, A., Bombardier, C., Crawford, B., Dorrier, C. & Thompson, A. (2000). Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis and Rheumatology*, *43*, 506-514.
- Tyagi, A., Kumar, U., Reddy, S., Santosh, V. S., Mohammed, S. B., Ehtesham, N. Z. & Ibrahim, A. (2012). Attenuation of colonic inflammation by partial replacement of dietary linoleic acid with alpha-linolenic acid in a rat model of inflammatory bowel disease. *The British Journal of nutrition*, *108*, 1612-1622.
- Uguz, F., Kucuk, A., Cicek, E., Kayhan, F., Salli, A., Guncu, H. & Çilli, A. S. (2015). Quality of life in rheumatological patients: The impact of personality disorders. *International Journal of Psychiatry Medicine*, *49*, 199-207.
- Uhlig, T., Kvien, T. K. & Pincus, T. (2009). Test-retest reliability of disease activity core set measures and indices in rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Disease*, *68*, 972-975.
- Uritani, D., Matsumoto, D., Asano, Y., Yoshizaki, K., Nishida, Y., & Shima, M. (2013). Effects of regular exercise and nutritional guidance on body composition, blood pressure, muscle strength and health-related quality of life in community-dwelling Japanese women. *Obesity Research Clinical Practice*, *7*, 155-163.
- Uutela, T., Kautiainen, H., Järvenpää, S., Salomaa, S., Hakala, M. & Häkkinen, A. (2015). Patients with rheumatoid arthritis have better functional and working ability but poorer general health and higher comorbidity rates today than in the late 1990s. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *44*, 173-181.
- Valensi, P., Extramiana, F., Lange, C., Cailleau, M., Haggui, A., Maison Blanche, P., Tichet, J. & Balkau, B. (2011). Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabetic Medicine*, *28*, 440-449.
- Valensi, P., Pariès, J., Lormeau, B., Attia, S. & Attali, J. R. (2005). Influence of nutrients on cardiac autonomic function in nondiabetic overweight subjects. *Metabolism*, *54*, 1290-1296.
- Van den Berg, M. P., Hassink, R. J., Tuinenburg, A. E., van Sonderen, E. F., Lefrandt, J. D., de Kam, P. J., van Gelder, I. C., Smit, A. J., Sanderman, R. & Crijns, H. J. (2001). Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *European Heart Journal*, *22*, 247-253.
- Van den Broeck, H. C., de Jong, H. C., Salentijn, E. M., Dekking, L., Bosch, D., Hamer, R. J., Gilissen, L. J., van der Meer, I. M. & Smulders, M. J. (2010). Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *Theoretical and Applied Genetics*, *121*, 1527-1539.

- Van der Maas, A., van den Ende, C. H., van Eerd, J., Fransen, J., & den Broeder, A. A. (2010). The use of different methods for rapid determination of the ESR induces DAS28 misclassification in clinical practice. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28, 477-482.
- Van Raalte, D. H., Kwa, K. A., van Genugten, R. E., Tushuizen, M. E., Holst, J. J., Deacon, C. F., Karemaker, J. M., Heine, R. J., Mari A. & Diamant, M. (2013). Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism*, 62, 568-577.
- Van Vilsteren, M., Boot, C. R., Knol, D. L., van Schaardenburg, D., Voskuyl, A. E., Steenbeek, R. & Anema, J. R. (2015). Productivity at work and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Bio Med Central Musculoskeletal Disorders*, 16, 107.
- Verlengia, R., Gorjão, R., Kanunfre, C. C., Bordin, S., de Lima, T. M. & Curi, R. (2003). Effect of arachidonic acid on proliferation, cytokines production and pleiotropic genes expression in Jurkat cells--a comparison with oleic acid. *Life Science*, 73, 2939-2951.
- Vermeer, C. (2012). Vitamin K: the effect on health beyond coagulation – an overview. *Food and Nutrition Research*, 56, doi: 10.3402/fnr.v56i0.5329
- Vieira, E. L., Leonel, A. J., Sad, A. P., Beltrão, N. R., Costa, T. F., Ferreira, T. M., Peluzio, M. C., Cara, D. C. & Alvarez-Leite, J. I. (2012). Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23, 430-436.
- Villafañe, J. H., Valdes, K., Buraschi, R., Martinelli, M., Bissolotti, L. & Negrini, S. (2016). Reliability of the Handgrip Strength Test in Elderly Subjects With Parkinson Disease. *Hand*, 11, 54-58.
- Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T. & Curi, R. (2011). Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 3, 858-876.
- Visser, J., Rozing, J., Sapone, A., Lammers, K. & Fasano, A. (2009). Tight Junctions, Intestinal Permeability, and Autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1165, 195-205.
- Vitetta, L., Coulson, S., Linnane, A. W. & Butt, H. (2013). The Gastrointestinal Microbiome and Musculoskeletal Diseases: A Beneficial Role for Probiotics and Prebiotics. *Pathogens*, 2, 606-626.
- Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F. & Stanton, C. (2010). Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews*, 68, 280-289.
- Walsmith, J. & Roubenoff, R. (2002). Cachexia in rheumatoid arthritis. *International Journal of Cardiology*, 85, 89-99.
- Walter, M. J., Van't Spijker, A., Pasma, A., Hazes, J. M. & Luime, J. J. (2016). Focus group interviews reveal reasons for differences in the perception of disease activity in rheumatoid arthritis. *Quality Life Research*, doi: 10.1007/s11136-016-1369-4
- Watzl, B., Leitzmann, C. (2005). *Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln* (3. Aufl.). Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Weickert, M. O. (2012). What dietary modification best improves insulin sensitivity and why? *Clinical Endocrinology*, 77, 508-512.

- Welty, F. K. (2013). How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Current Cardiology Reports*, 15, 400.
- Wildi, L. M., Raynauld, J. P., Martel-Pelletier, J., Beaulieu, A., Bessette, L., Morin, F., Abram, F., Dorais, M. & Pelletier, J. P. (2011). Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70, 282-289.
- Williams, W. V., Rosenbaum, H. & Zurier, R. B. (1996). Effects of unsaturated fatty acids on expression of early response genes in human T lymphocytes. *Pathobiology*, 64(1), 27-31.
- Winnik, S., Lohmann, C., Richter, E. K., Schafer, N., Song, W. L., Leiber, F., Mocharla, P., Hofmann, J., Klingenberg, R., Borén, J., Becher, B., Fitzgerald, G. A., Lüscher, T. F., Matter, C. M. & Beer, J. H. (2011). Dietary alpha-linolenic acid diminishes experimental atherogenesis and restricts T cell-driven inflammation. *European Heart Journal*, 32, 2573-2584
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Klose, M. und Ryl, L. (2010). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, 51.
- Wobke, T. K., Sorg, B. L. & Steinhilber, D. (2014). Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiology*, 5, 244.
- Wu, S. H., Shu, X. O., Milne, G., Xiang, Y. B., Zhang, X., Cai, Q., Fazio, S., Linton, M. F., Chen, H., Purdue, M., Rothman, N., Gao, Y. T., Zheng, W. & Yang, G. (2015). Uric acid correlates to oxidation and inflammation in opposite directions in women. *Biomarkers*, 20, 225-231.
- Wueest, S., Item, F., Boyle, C. N., Jirkof, P., Cesarovic, N., Ellingsgaard, H., Böni-Schnetzler, M., Timper, K., Arras, M., Donath, M. Y., Lutz, T. A., Schoenle, E. J., Konrad, D. (2014). Interleukin-6 contributes to early fasting-induced free fatty acid mobilization in mice. *American Journal of Physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 306, 861-867.
- Yaqoob, P., Newsholme, E. A. & Calder, P. C. (1994). Inhibition of natural killer cell activity by dietary lipids. *Immunological Letters*, 41, 241-247.
- Yoon, J. H. & Baek, S. J. (2005). Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Medical Journal*, 46, 585-596.
- Zamani, B., Golkar, H. R., Farshbaf, S., Emadi-Baygi, M., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akhavan, R., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. & Asemi, Z. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19, 869-879.
- Zanatta, L. C., Boguszewski, C. L., Borba, V. Z. & Kulak, C. A. (2014). Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Archives of Brazilian Endocrinology and Metabolism*, 58, 444-451.
- Zentek, J., Buchheit-Renko, S., Ferrara, F., Vahjen, W., Van Kessel, A. G. & Pieper, R. (2011). Nutritional and physiological role of medium-chain triglycerides and medium-chain fatty acids in piglets. *Animal Health Research Reviews*, 12, 83-93.

- Zink, A. (2014). Versorgungsforschung in der Rheumatologie. In: *Zeitschrift für Rheumatologie*, 73, 115-122.
- Zink, A., Minden, K. & List, S. (2010). Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. In: Robert Koch Institut (Hrsg.), *Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Heft 49*. Berlin: Statistisches Bundesamt.

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i>	Hauptgründe für die Destruktion von Gelenken nach Gay und Koopman (1993) .....	8
<i>Abbildung 2.</i>	Mögliche Eingriffe in das Entzündungsgeschehen im Körper reproduziert nach Laufer et al., (2002, S. 18) .....	16
<i>Abbildung 3.</i>	Stoffwechsel von Fruktose im Körper, reproduziert nach Johnson et al. (2013) .....	19
<i>Abbildung 4.</i>	Biosynthese von mehrfach ungesättigten Fettsäuren: DHA, ARA, EPA aus Linolsäure und Alpha Linolensäure nach Calder (2011) .....	26
<i>Abbildung 5.</i>	Überblick über die Synthese von verschiedenen Entzündungs-Mediatoren aus ARA, EPA und DHA nach Calder (2011) .....	27
<i>Abbildung 6.</i>	Umwandlungsschritte von Vitamin D <sub>3</sub> in die aktive Form (Calcitriol) nach Jones (1998).....	39
<i>Abbildung 7.</i>	Mögliche Eingriffe in das Entzündungsgeschehen nach Laufer et al. (2002), ergänzt mit Eingriffsmöglichkeiten über eine spezielle Ernährung .....	42
<i>Abbildung 8.</i>	Studienorganisation, Studienablauf in EG und KG.....	53
<i>Abbildung 9.</i>	Untersuchungsabfolge am Testtag .....	54
<i>Abbildung 10.</i>	Veränderung der abhängigen Variablen (Dorsalextension, Palmarflexion, Handkraft, CRP, BSG, IL-6, CDAI) im Verlauf der Intervention (t1-t4).....	74
<i>Abbildung 11.</i>	Veränderung der Körperlichen Summenskala und Psychischen Summenskala im Verlauf der Intervention (t1-t4).....	77
<i>Abbildung 12.</i>	Veränderung der Subskalen des SF-36 im Verlauf der Intervention (t1-t4), (KÖFU= körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO= Körperliche Rollenfunktion, AGES= Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA= Vitalität, SOFU= Soziale Funktionsfähigkeit, EMORO= Emotionale Rollenfunktion, PSYC= Psychisches Wohlbefinden, SCHM= körperliche Schmerzen) .....	77
<i>Abbildung 13.</i>	Angewandte Kleinfingerwärts-Ausrichtungstechnik zur Messung der Flexion.....	81
<i>Abbildung 14.</i>	Beweglichkeitsrange (Palmarflexion und Dorsalextension) eines gesunden Handgelenks nach Salis-Soglio (2015).....	88

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1.</i>	Anzahl der Kohlenstoffatome zur Klassifizierung von gesättigten Fettsäuren nach Burgerstein (2012, S. 57)	30
<i>Tabelle 2.</i>	Eiweißgehalt von häufig konsumierten Lebensmitteln pro 100 g nach Souci et al. (2016)	32
<i>Tabelle 3.</i>	Übersicht der vorhandenen Daten, Art der Daten (metrisch oder normalverteilt) und die durchgeführte statistische Analyse in SPSS	64
<i>Tabelle 4.</i>	Vergleich der Ausgangssituation in Bezug auf Anthropometrie (Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI) und die erfassten Parameter (Beweglichkeit, Handkraft, Blutwerte, Krankheitsaktivität, Lebensqualität)	67
<i>Tabelle 5.</i>	Vergleich der Ausgangssituation in Bezug auf verschiedene Parameter der HRV (HR, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF, SD1, SD2)	68
<i>Tabelle 6.</i>	Darstellung der Essgewohnheiten (täglich konsumierte Kilokalorien, prozentualer Anteil von Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate und Alkohol, sowie Ballaststoffe, Omega 6 zu Omega 3 Verhältnis, Fruktosekonsum) von EG und KG zu Beginn der Intervention	68
<i>Tabelle 7.</i>	Übersicht der Anzahl der eingenommenen Medikamente und Art der Medikamente von EG und KG zu Beginn der Intervention.	69
<i>Tabelle 8.</i>	Compliance der EG im Verlauf der Intervention zur vorgegebenen Ernährungsweise und zur Nährstoffaufnahme (Ergebnisse der multivariaten ANOVA)	69
<i>Tabelle 9.</i>	Darstellung der Essgewohnheiten der EG zu Beginn der Intervention (t1) und zum Schluss der Intervention (t4)	70
<i>Tabelle 10.</i>	Darstellung des Gewichts und des BMIs in EG und KG zu Beginn der Intervention (t1) und nach Beendigung der Intervention (t4)	71
<i>Tabelle 11.</i>	Übersicht über die Anzahl der Teilnehmer und deren Einnahme an Medikamenten im Verlauf der Studie (Reduktion, Absetzung, Erhöhung)	71
<i>Tabelle 12.</i>	Darstellung der Innersubjektfaktoren der erfassten Parameter (Dorsalextension, Palmarflexion, Kraft, Blutwerte (CRP, BSG, IL-6), und Krankheitsaktivität) zu Beginn der Intervention (t1) und nach neun Monaten (t4) (Ergebnisse des Wilcoxon-Test , * für $p < 0,05$ und ** für $p < 0,01$ )	72
<i>Tabelle 13.</i>	Vergleich der erfassten Parameter (Dorsalextension, Palmarflexion, Kraft, Blutwerte (CRP, BSG, IL-6) und Krankheitsaktivität zwischen den Gruppen (EG und KG) zu allen vier Zeitpunkten (Ergebnisse des Man-Whitney-U-Tests)	73



<i>Tabelle 14.</i> Vergleich der Werte der Summenskalen und Subskalen des SF-36 zwischen den Gruppen EG und KG im Verlauf (Ergebnisse der multivariaten ANOVA)	76
<i>Tabelle 15.</i> Darstellung der Innersubjektfaktoren der erfassten HRV-Parameter zu Beginn der Intervention (t1) und nach neun Monaten (t4) (Ergebnisse Wilcoxon-Test und t-test)	78
<i>Tabelle 16.</i> Darstellung der erfassten HRV-Parameter im Verlauf der Studie zu allen vier Zeitpunkten (Ergebnisse Wilcoxon-Test und t-test)	79
<i>Tabelle 17.</i> Korrelationskoeffizienten der Summenskalen und Subskalen des SF-36 mit der Krankheitsaktivität des Patienten (Einschätzung des Arztes und des Patienten), reproduziert nach Ruta et al. (1998)	82
<i>Tabelle 18.</i> Darstellung der Blutwerte der einzelnen Probanden in EG und KG zu t1 und t4, (*= widersprüchliche Veränderung zwischen CRP und BSG)	93

# Anhang

## Anhang A: ACR/EULAR-Kriterien

### ACR/EULAR-Kriterien für eine rheumatoide Arthritis 2010

#### Patienten mit

1. mindestens einem geschwollenen Gelenk
2. bei denen die Gelenkschwellung nicht durch andere Ursachen erklärt sind.

Mindestens 6 Punkte müssen vorliegen.

geschwollen/ schmerzhaft	Serologie	akute Phase Parameter	Symptombdauer	Punkte
<input type="checkbox"/> ≤1 (mittel)großes*	<input type="checkbox"/> RF & ACPA negativ	<input type="checkbox"/> CRP & BSG normal	<input type="checkbox"/> <6 Wochen	0
<input type="checkbox"/> 2-10 (mittel)große*		<input type="checkbox"/> CRP o. BSG erhöht	<input type="checkbox"/> ≥6 Wochen	1
<input type="checkbox"/> 1-3 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA niedrig positiv			2
<input type="checkbox"/> 4-10 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA hoch positiv			3
<input type="checkbox"/> >10 Gel.; ≥ 1 kleines**				5

Ergänzende Erläuterungen:

Definition kleine Gelenke: Fingergrund- (MCP) und Fingermittelgelenke (PIP) 1-5; Zehengrundgelenke (MTP) 2-5, Großzehenmittelgelenke (IP 1) und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind: Daumensattelgelenke (CMC 1), Großzehengrundgelenke (MTP 1), Finger- und Zehenendgelenke (DIP)

Definition mittlerer und großer Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke

Für die Bewertung eines Gelenkes als betroffenes Gelenk, muss nicht die Eingangsdefinition einer definitiven Synovitis erfüllt sein. Es wird jedes geschwollene oder druckschmerzhaftes Gelenk der obigen Liste gewertet.

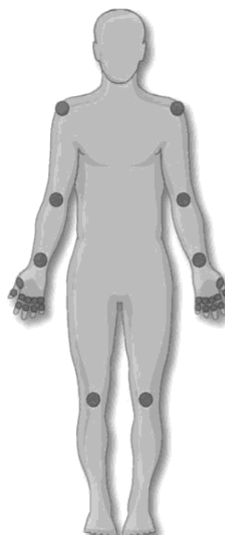
Serologie: Rheumafaktor oder antiCCP werden als hoch-positiv gewertet, wenn deren Wert über dem 3-fachen des oberen Normwertes liegt. Das Kriterium einer akut-Phase-Reaktion ist erfüllt, wenn CRP oder BSG erhöht sind. Bei der BSG sind physiologisch erhöhte Werte (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) zu berücksichtigen und im Zweifelsfalle nicht zu werten.

Definition Symptombdauer: Bezieht sich auf das Gelenk, welches zum Zeitpunkt der Untersuchung nach Angabe des Patienten am längsten betroffen ist.

## Anhang B: Clinical Disease Activity Index

### Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Joint	Left		Right	
	Tender	Swollen	Tender	Swollen
Shoulder				
Elbow				
Wrist				
MCP 1				
MCP 2				
MCP 3				
MCP 4				
MCP 5				
PIP 1				
PIP 2				
PIP 3				
PIP 4				
PIP 5				
Knee				
<b>Total</b>	Tender:		Swollen:	



#### Patient Global Assessment of Disease Activity

Considering all the ways your arthritis affects you, rate how well you are doing on the following scale:

Very Well  0  0.5  1.0  1.5  2.0  2.5  3.0  3.5  4.0  4.5  5.0  5.5  6.0  6.5  7.0  7.5  8.0  8.5  9.0  9.5  10  Very Poor

Your Name \_\_\_\_\_ Date of Birth \_\_\_\_\_ Today's Date \_\_\_\_\_

#### Provider Global Assessment of Disease Activity

Very Well  0  0.5  1.0  1.5  2.0  2.5  3.0  3.5  4.0  4.5  5.0  5.5  6.0  6.5  7.0  7.5  8.0  8.5  9.0  9.5  10  Very Poor

#### How to Score the CDAI

Variable	Range	Value
Tender joint score	(0-28)	
Swollen joint score	(0-28)	
Patient global score	(0-10)	
Provider global score	(0-10)	
<b>Add the above values to calculate the CDAI score</b>	<b>(0-76)</b>	

CDAI Score Interpretation	
0.0 – 2.8	Remission
2.9 – 10.0	Low Activity
10.1 – 22.0	Moderate Activity
22.1 – 76.0	High Activity

## Persönlicher Ernährungs-Guide zur Überwindung von Rheuma

.....

Klebe hier ein Bild ein

Dieses Bild sollte entweder eine Aktivität zeigen,  
die du in ein paar Monaten wieder machen kannst  
oder sogar ein Bild von dir, auf dem du eine Aktivität ausübst,  
die du momentan nicht mehr machen kannst,  
aber gerne wieder ausüben möchtest.

## **Fünf einfache Schritte zur Überwindung von Rheuma durch eine entzündungssenkende Ernährungsweise**

1. Kohlenhydrate/Getreide reduzieren
2. Fettsäuren optimieren
3. Qualitativ hochwertiges Eiweiß einsetzen
4. Kräuter & Gewürze verwenden
5. „Super-Foods“ einsetzen

In der folgenden Zusammenfassung zur entzündungssenkenden Ernährungsweise kannst du schnell erkennen, was gut für dich ist und was du weniger häufig essen solltest.

- ROT bedeutet: Diese Lebensmittel solltest du fast nie essen
- Gelb bedeutet: Diese Lebensmittel kannst du moderat einsetzen (1 x täglich, kleine Portion)
- Grün bedeutet: Diese Lebensmittel kannst du so häufig verwenden wie du willst

~ 2 ~

## Schritt 1: Kohlenhydrate reduzieren

### FAQ: Warum solltest du Kohlenhydrate reduzieren?

Kohlenhydrate in Form von Nudeln, Brot und Reis erhöhen Entzündungen im Körper.

- Sie führen zu Blutzuckerschwankungen
- Sie machen Löcher in den Darm
- Sie zerstören Gelenkstrukturen

Besonders ungünstig ist Getreide. In der Tabelle ist aufgelistet, welche Kohlenhydrate gut für dich sind (grün) und welche du reduzieren solltest (rot).

So viel du willst	In moderaten Mengen	Eher meiden
Zwiebel Zucchini Rote Beete Brokkoli Karotten Blumenkohl Erbsen Linsen Grüne Bohnen Spinat Sonstiges Gemüse	Hirse Amaranth Quinoa Tomaten Süßkartoffel Buchweizen  Banane Apfel Orange Sonstiges Obst	Weizen Roggen Dinkel Kartoffel Hafer Zucker Säfte
Beeren		

Alternativen:

- Buchweizen-Nudeln; Hirse-Aufläufe, Hirseflocken,
- Leinsamen-Mandelmehlbrot, Buchweizenbrot

### Mein Ziel:

Schreibe 3 Punkte auf, die du bei deinem Kohlenhydratkonsum am leichtesten ändern kannst

- 1.
- 2.
- 3.

Kreise nun einen Punkt ein, der dir wichtig ist und den du ab morgen umsetzen wirst.

~ 3 ~

## Schritt 2: Fettsäuren bewusster wählen

### FAQ: Warum muss ich auf verschiedene Fettsäuren achten?

Die richtige Verwendung von Fettsäuren ist wichtig. Es gibt sehr viele verschiedene Fettsäuren, die alle unterschiedliche Aufgaben in deinem Körper übernehmen:

- Sie schützen deine Organe
- Sie senken Entzündungen
- Sie werden für die Produktion von Hormonen gebraucht
- Sie stärken dein Immunsystem
- Sie machen gute Laune, indem sie dein Gehirn beeinflussen

Gute Fette	Ab und zu okay	Schlechte Fette
Kokosöl Palmöl Butterschmalz Butter Sahne Natives Olivenöl* Natives Speiseleinöl* Borretschöl* Hanföl* Macadamia-Öl*  <b>Sonstige Fettquellen</b> Hanfnüsse Walnüsse Mandeln Dunkle Schokolade (75 % Kakao)  Rohmilchkäse	Natives Rapsöl (kaltgepresst)* Kürbiskernöl*	Margarine Sonnenblumenöl Distelöl Gehärtete Fette Erdnussöl

\*Diese Öle sollten nicht erhitzt werden und nur in der kalten Küche verwendet werden

### Mein Ziel:

Schreibe 3 Punkte auf, die du beim Konsum deiner Fette am leichtesten ändern kannst

- 1.
- 2.
- 3.

Kreise nun einen Punkt ein, der dir wichtig ist und den du ab morgen umsetzen wirst.

~ 4 ~

### Schritt 3: Das richtige Eiweiß einsetzen – Qualität statt Quantität

#### FAQ: Warum ist es so wichtig, bei Eiweiß auf die Qualität zu achten?

Ein Tier, das hauptsächlich mit Körnern gemästet wurde, kaum Bewegung bekommt und mit Antibiotika versorgt wird (Mast-Tier-Haltung), hat erhöhte Entzündungsreaktionen im Körper und enthält mehr Schadstoffe. Diese essen wir mit. So erhöhen wir auch Entzündungsreaktionen in unserem Körper. Denke daran, deine Gelenke und dein Immunsystem brauchen gutes Eiweiß, damit sie so richtig stark werden können.

Tipp: Kaufe lieber ein kleineres Stück Fleisch, dafür aber Fleisch von einem lokalen Bauernhof.

Gute Eiweißquellen	Ab und zu okay	Schlechte Eiweißquellen
Eier (Bodenhaltung, Freilandhaltung) Rindfleisch (lokaler Bauer) Lamm Bio Hähnchen (artgerechte Haltung) Weide-Schwein Wildprodukte (z. B. Reh)  <b>Fisch:</b> Hering Makrele Lachs Forelle  <b>Sonstiges:</b> Eier Quark Linsen Erbsen	Konventionelles Rind	Sojaprodukte Hähnchen (Mast-Haltung) Wurstprodukte aus der Theke Schwein (Mast-Haltung) Maultaschen (Theke)

#### Mein Ziel:

Schreibe 3 Punkte auf, die du in Bezug auf den Konsum von Eiweißquellen am leichtesten ändern kannst

- 1.
- 2.
- 3.

Kreise nun einen Punkt ein, der dir wichtig ist und den du ab morgen umsetzen wirst.

~ 5 ~



## Schritt 4: Frische Kräuter und Gewürze verwenden

### FAQ: Wozu brauche ich so viele Kräuter und Gewürze?

- Sie stärken dein Immunsystem
- Sie senken Entzündungsreaktionen in deinem Körper
- Sie fördern einen gesunden Knochen- und Knorpelstoffwechsel
- Sie erhöhen deinen Fettstoffwechsel
- ...

### Extra Tipp:

1. Frische Kräuter sind immer besser als getrocknete Kräuter. Wenn es im Winter keine frischen Kräuter gibt, nimm TK-Kräuter in Bio-Qualität.
2. Gewürze solltest du ebenfalls in Bio-Qualität kaufen, da diese noch mehr entzündungssenkende Pflanzenstoffe enthalten.
3. Pfeffere alle deine Mahlzeiten, da Pfeffer die Aufnahme von Nährstoffen erhöht.
4. Ich empfehle dir, eines der Spezial-Rezepte: Kräuter und Gewürze (Seite 28) täglich routinemäßig zuzubereiten, damit du möglichst viele Nährstoffe aufnimmst.

### Beispiele:

- Kräuter: Basilikum, Petersilie, Salbei, Schnittlauch, Koriander, Rucola, Bärlauch
- Gewürze: Zimt, Kurkuma, frischer Ingwer, Chili, Pfeffer

### Mein Ziel:

Schreibe Ideen auf, wie du mehr Kräuter und Gewürze in deinen Alltag einbauen kannst

- 1.
- 2.
- 3.

Kreise nun einen Punkt ein, den du sofort umsetzen kannst.

## Schritt 5: Einsatz von „Super-Foods“

### FAQ: Was sind „Super-Foods“ und wozu brauche ich sie?

„Super-Foods“ sind Nahrungsmittel, die ein besonderes hohes entzündungssenkendes Potenzial haben oder andere gesundheitliche Vorteile bringen, die dir helfen werden, deine Krankheit zu überwinden.

Folgende „Super-Foods“ solltest du häufig verwenden:

- Zwiebeln (stark entzündungssenkend, stärken Immunsystem und Herz)
- Brokkoli, Senf (verbessern den Knochenstoffwechsel)
- Gesäuertes Gemüse (stärkt das Immunsystem und entzündungssenkende Reaktionen)
- Rote Beete (mehr Durchblutung, schnellere Heilung)
- Keimlinge/Sprossen (stark entzündungssenkend, Darm stärkend...)

### Mein Ziel:

Schreibe Ideen auf, wie du mehr Top-Lebensmittel in deinen Alltag einbauen kannst

- 1.
- 2.
- 3.

Kreise nun einen Punkt ein, den du sofort umsetzen kannst

~ 7 ~

## Spezial-Rezepte: Kräuter und Gewürze

### Gewürz-Quark

- ✓ 2 TL Speiseleinöl
- ✓ 250 g Quark (mager)
- ✓ 1 TL Kurkuma
- ✓ ½ TL Zimt
- ✓ Eine Prise Chili und Pfeffer
- ✓ 1-2 cm frischen Ingwer (ca. 30 g klein geschnitten oder gerieben)
- ✓ 15 g (1 EL) Honig

Verrühre das Speiseleinöl mit dem Kurkuma, bis sich das Kurkuma vollständig aufgelöst hat.

Reibe den Ingwer.

Gib anschließend alle Zutaten (Gewürze, Öl mit Kurkuma, Ingwer, Honig) in den Quark und mische alles gut durch.

### Feuerschokolade

- ✓ 1 Tasse Mandelmilch, Rohmilch oder 100 ml Kokosmilch mit 200 ml Wasser
- ✓ 2 - 3 TL Kakao-Pulver
- ✓ 1-2 TL Honig
- ✓ ½ TL Zimt
- ✓ ½ TL Kurkuma
- ✓ Eine Prise Chili
- ✓ Eine Prise Pfeffer

Wärme die Milch auf und gib alle Zutaten in die warme Milch.

### Kräuter-Kraft-Trink

- ✓ 250 ml Rote-Bete-Saft
- ✓ 1 TL Leinöl
- ✓ 20 g Ingwer (geschält und kleingeschnitten)
- ✓ 1 TL Kurkuma
- ✓ 30 g TK-Kräuter
- ✓ 1 TL Zitronensaft
- ✓ frisch gemahlener Pfeffer

Gib alle Zutaten in den Mixer und mixe diese gut durch.

Am besten sofort genießen oder gleich in den Kühlschrank stellen.

## Spezial-Rezepte: „Super-Foods“

### Gesäuerte Möhren im Glas

Zutaten für 1 Glas mit 720 ml Inhalt:

- ✓ 600 bis 700 g Möhren
- ✓ 2 kleine Zwiebeln oder Schalotten
- ✓ 6 g Salz
- ✓ 2 – 3 Nelken
- ✓ ½ Knoblauchzehe
- ✓ ½ Lorbeerblatt
- ✓ 1 ½ TL Dillsamen oder Kümmel
- ✓ ½ TL gelbe Senfkörner
- ✓ etwas Dill und Estragon, frisch oder getrocknet
- ✓ ½ TL Molke oder 1 Symbiotin

1. Putze die Möhren und zerkleinere sie so grob wie gewünscht.
2. Schneide die Zwiebeln in kleine Stücke (ich mache alles mit der Küchenmaschine).
3. Gib die Möhren und Zwiebeln in eine große Schüssel, füge die Gewürze, Salz und Molke (1 Kapsel probiotische Bakterien) hinzu.
4. Zerstampfe alles mit einem kleinen Holzstampfer oder einem Esslöffel oder drücke alles mit der Hand fest zusammen, bis aus dem Gemüse Saft austritt.
5. Fülle das Glas bis 2 cm unter den Rand. Das Glas soll beim Gären und auch bei der Aufbewahrung dunkel stehen.
6. Lasse das Gemüse bei Zimmertemperatur 5 Tage ruhen (abgedeckt mit einer Decke)
7. Stelle das Gemüse dann in den Keller und lass es für weitere 3-6 Wochen säuern.

### **Alternative Getreide:**

#### **Quinoa:**

- Für 1 Anteil Quinoa benötigt man 3 Anteile Wasser, d.h. bei 50g Quinoa benötigt man 150g/ml Wasser
- Quinoa in einem Sieb so lange mit kaltem Wasser abspülen, bis es klar bleibt.
- Wasser zum Kochen bringen. Quinoa einstreuen und zugedeckt bei kleiner Hitze etwa 12 Minuten kochen.
- Quinoa vom Herd nehmen und 10 Minuten quellen lassen, leicht salzen und mit etwas Olivenöl beträufeln.
  - **Aus Quinoa kann man sehr gut Salate machen oder passt auch zu jeder „Pasta-Sauce“**

#### **Hirse:**

- Für 1 Anteil Hirse benötigt man 3 Anteile Wasser, d.h. bei 50g Hirse benötigt man 150g/ml Wasser
- Hirse in einem Sieb mit kaltem Wasser abspülen
- Die Hirse mit Wasser in einem Topf zum kochen bringen.
- Die Hirse 5-10 Minuten bei mittlerer Temperatur köcheln lassen, die Temperatur anschließend herunterschalten und die Hirse für etwa eine viertel Stunde ausquellen lassen.
  - **Hirse schmeckt super in Aufläufen, passt gut zu jeder „Pasta-Sauce“, schmeckt lecker als Hirsebrei, und auch als kleine Beilage zu einem Stück Fleisch ist Hirse sehr gut geeignet.**

#### Amaranth:

- Für 1 Anteil Amaranth benötigt man 2.5 Anteile Wasser
- Geben Sie die Körner in ein Sieb und spülen Sie diese unter fließendem Wasser gründlich durch.
- Den Amaranth mit Wasser in einem Topf zum kochen bringen.
- Den Amaranth 30 Minuten bei geringer Temperatur köcheln lassen,
- Nach dem Ausschalten auf der Herdplatte noch 10 Minuten nachquellen lassen.
  - **Amaranth ist sehr weich und ist daher eher für süße und salzige Aufläufe geeignet.**

#### Buchweizen:

- Für 1 Anteil Buchweizen benötigt man 2 Anteile Wasser,
- Buchweizen kalt aufsetzen und mit dem Wasser bei starker Hitze aufkochen lassen.
- Bei kleiner Hitze köcheln lassen (mit Deckel) bis das Wasser aufgebraucht ist (ca. 8 Minuten) .
- Nach dem Aufsetzen den Buchweizen nicht umrühren.
- Nach dem Kochvorgang Buchweizen vom Herd nehmen und kurz quellen lassen.
- *Tipp: Einen Topf verwenden, der sich gut schließen lässt und keine Löcher im Deckel hat. Dampf und Wärme sind beim Kochen von Buchweizen besonders wichtig. Lässt man Dampf raus, kann der Buchweizen zu trocken werden und sein Aroma verlieren.*
  - **Buchweizen kann man verwenden wie Reis. Das Einsatzgebiet ist riesig. Im Internet gibt es viele tolle Buchweizen-Rezepte.**

## Sprossen:

### 1. Vorbereitung und Spülen

Keimgerät nach allen Richtungen waagrecht stellen. Die roten Syphonhütchen sollten nicht zu fest auf den Wasserablaufrohren sitzen. Die einzelnen Keimschalen sorgfältig mit kaltem Wasser spülen, nicht abtrocknen. Unsere Samen sind unbehandelte Naturprodukte. Diese vor dem Säen in ein Sieb geben, unter fließendem Wasser spülen.

### 2. Aussaat

Nach den Mengenangaben auf den bioSnacky®-Samenbeuteln die Samen gleichmäßig in den Keimschalen verteilen. Beim Aufeinanderstellen der besäten Schalen bitte darauf achten, dass die roten Ablaufsyphons versetzt stehen!

### 3. Wässern

Gießen Sie so viel Wasser in die oberste Schale, bis das Syphonhütchen vollständig bedeckt ist (nötiger Wasserdruck!). Die einzelnen Saatschalen mit den Samen werden automatisch nacheinander bewässert. Das überschüssige Wasser sammelt sich in der Wasserauffangschale. Die Schale danach entleeren.

### 4. Standortwahl

Stellen Sie das geschlossene Keimgerät an einen hellen Ort, aber nicht direkt ans Fenster oder ins Sonnenlicht.

### 5. Ernten

Die Sprossen & Keimlinge können bereits nach wenigen Tagen (siehe Tabelle) geerntet werden.

## Anhang D: Einhalteplan für eine Woche

Woche 1:

Datum: \_\_\_\_\_

Bitte kreuze an ob Du die empfohlenen Nährstoffe eingenommen hast:

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
<b>Glusatin (6 Kapseln)</b>							
<b>Elixier (1 Teelöffel)</b>							
<b>Symbiotin (3 Kapseln)</b>							
<b>Krillin (2 Kapseln)</b>							
<b>Ostin (1 Kapsel)</b>							
<b>Extrakt- Kapsel (1 Kapsel)</b>							

Bitte fülle aus, ob du die Ernährungsempfehlung umgesetzt hast:

+++ = habe ich richtig viel umgesetzt

+ = habe ich Großteils umgesetzt

0 = habe ich zum Teil umgesetzt

- = habe ich nicht umgesetzt

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
<b>Wenig Kohlenhydrate</b>							
<b>Optimierung der Fettsäuren</b>							
<b>Qualitatives Eiweiß</b>							
<b>Kräuter &amp; Gewürze</b>							
<b>Verwendung von Super-Foods (Brokkoli, Zwiebel, Sprossen, rote Beete, gesäuertes Gemüse)</b>							

Kommentar:



### **Eidesstattliche Erklärung / *Declaration under Oath***

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

*I declare under penalty of perjury that this thesis is my own work entirely and has been written without any help from other people. I used only the sources mentioned and included all the citations correctly both in word or content.*

---

Datum / Date

Unterschrift des Antragstellers / *Signature of the applicant*