

DISSERTATION

Klinische Effekte einer Fastentherapie im Rahmen einer stationären multimodalen Behandlung bei Fibromyalgiesyndrom

Effects of prolonged fasting during inpatient multimodal treatment on fibromyalgia syndrome

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Müller

Erstbetreuer: Prof. Dr. med. Andreas Michalsen

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract	2
1 Einleitung	3
1.1 Fibromyalgie-Syndrom	3
1.1.1 Definition und Diagnostik	3
1.1.2 Epidemiologie und Kosten	4
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	5
1.1.4 Therapie	7
1.1.4.1 Medikamentöse Therapie	8
1.1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie	8
1.2 Fasten	9
1.2.1 Definition	9
1.2.2 Physiologie des Fastens	11
1.2.3 Wirkungen des Fastens an ausgewählten Beispielen	13
1.2.4 Nebenwirkungen	15
1.2.5 Kontraindikationen	16
1.3 Fragestellung und Zielsetzung unter Berücksichtigung aktueller Forschungsinhalte	17
2 Methodik	19
2.1 Studiendesign	20
2.1.1 Rekrutierung	20
2.1.2 Intervention	21
2.1.3 Studienablauf	23
2.2 Untersuchungsinstrumente und –verfahren	24
2.2.1 Soziodemografische Daten und andere Populationsmerkmale	24
2.2.2 Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	25
2.2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	26
2.2.4 WHO-Five Well-Being Index (WHO-5)	27

2.2.5	Mindful Attention and Awareness Scale (MAAS)	27
2.2.6	Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzskala (ASKU)	28
2.2.7	Weitere erhobene Parameter	29
2.3	Statistische Auswertung	30
2.3.1	Fallzahlplanung und Stichprobengewinnung	31
3	Ergebnisse	31
3.1	Soziodemografische Daten und andere Populationsmerkmale	31
3.2	Ergebnisse der eingesetzten Untersuchungsinstrumente und -verfahren ..	35
3.2.1	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	38
3.2.2	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	39
3.2.3	WHO-Five Well-Being Index (WHO-5)	40
3.2.4	Mindful Attention and Awareness Scale (MAAS)	41
3.2.5	Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzskala (ASKU)	41
3.2.6	Weitere erhobene Parameter	42
4	Diskussion	44
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	45
4.2	Limitationen und Stärken der Studie	49
4.3	Interpretation der Ergebnisse und Vergleiche mit anderen Studien	55
5	Schlussfolgerung und Ausblick	63
	Literaturverzeichnis	65
	Erklärung an Eides Statt	79
	Curriculum vitae	80
	Publikationsliste	81
	Danksagung	82
	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Absolute und prozentuale Angaben der soziodemografischen.	33
Tabelle 2. Absolute und prozentuale Angaben der zusätzlich erhobenen Daten.....	34
Tabelle 3. Ergebnisse der ausgewerteten Fragebögen.	36
Tabelle 4. Ergebnisse von Körpergewicht, Blutdruck und des Lipidstatus.....	37
Tabelle 5. Ergebnisse der Erhebung der Nebenwirkungen.	37
Tabelle 6. Veränderungen der Schmerzmedikamenteneinnahme.....	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Zeitlicher Verlauf der Datenerhebung	24
Abbildung 2. Ergebnisse (MW und SD) des gesamten FIQ Fragebogens sowie der subjektiv empfundenen Schmerzen.....	39
Abbildung 3. Ergebnisse der HADS.....	40
Abbildung 4. Ergebnisse des WHO-5	40
Abbildung 5. Ergebnisse der MAAS	41
Abbildung 6. Ergebnisse der ASKU.....	41
Abbildung 7. Ergebnisse der Veränderungen des Körpergewichts, der Blutdruckwerte sowie Histogramm zur Fastendauer	42
Abbildung 8. Ergebnisse der Veränderungen des Lipidstatus	42
Abbildung 9. Relative Häufigkeit der Nebenwirkungen im Vergleich	43
Abbildung 10. Veränderungen der Schmerzmedikamenteneinnahme.....	44

Abkürzungsverzeichnis

5-HT2	–	5-Hydroxytryptamin
Acetyl-CoA	–	Acetyl Coenzym A
ACR	–	American College of Rheumatology
AGEs	–	Advanced glycation end-products
ATP	–	Adenosintriphosphat
AWMF	–	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDNF	–	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BfArM	–	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	–	Body Mass Index
CBT	–	Cognitive behavioral therapy / Kognitive Verhaltenstherapie
DFV	–	Deutsche Fibromyalgievereinigung
FASTA	–	Fasten auf Station
FIQ	–	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FMS	–	Fibromyalgie Syndrom
HDL	–	High Density Lipoprotein
HF	–	Herzfrequenz
HPA-Achse	–	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IGF 1	–	Insulin-like Growth Factor 1
Kcal	–	Kilokalorien
LDL	–	Low Density Lipoprotein
FODMAP	–	fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols
MAO-Hemmer	–	Monoaminoxidasehemmer
NRS	–	numerische Rating-Skala
NSAR	–	Nichtsteroidales Antirheumatikum
RAGE	–	advanced glycation end product-specific receptor
RRdia	–	Blutdruck diastolisch
RRsys	–	Blutdruck systolisch
SSRI	–	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

Zusammenfassung

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) bezeichnet einen Symptomkomplex aus chronischen Schmerzen, nicht erholsamem Schlaf und/oder Schlafstörungen, Müdigkeit, einer Erschöpfungsneigung sowie weiteren Symptomen, wie Konzentrationsschwierigkeiten und Morgensteifigkeit. Ätiologie und Pathophysiologie des FMS sind nicht eindeutig geklärt. Eine Reihe von Faktoren stehen jedoch im Zusammenhang mit FMS wie Veränderungen des zentralen und peripheren Nervensystems und des Hormonhaushalts, Übergewicht, (oxidativer) Stress, Depressionen sowie genetische Faktoren. Laut Leitlinien kann eine Therapie medikamentös, z.B. mit Amitriptylin und Duloxetin sowie nicht-medikamentös mittels körperlicher und psychosozialer Aktivierung, in bestimmten Fällen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts, erfolgen. In unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass Fasten analgetische, neuroprotektive, antioxidative, stimmungsaufhellende sowie gewichtsreduzierende Effekte haben kann. So ergibt sich unter Berücksichtigung der Erklärungsansätze zur Pathophysiologie des FMS die Annahme, dass Fasten hier einen Therapieansatz darstellen könnte. Die hier präsentierte einarmige Beobachtungsstudie untersuchte die Auswirkungen einer stationären Therapie mit dem Schwerpunkt auf eine Fastentherapie bei 176 Proband*innen mit FMS. Zu Beginn und Abschluss der Fastentherapie sowie bis zu einem Jahr nach Beendigung der Therapie wurden folgende Fragebögen ausgewertet: FIQ, insbesondere subjektiv empfundene Schmerzen, WHO-5, HADS, MAAS und ASKU. Die Schmerzmedikation, Nebenwirkungen, Gewicht, Blutdruck und Lipidstatus wurden im Zeitraum des stationären Aufenthalts erhoben. Die statistische Analyse erfolgte mittels gepaarter t-Tests und zeigte, dass Krankheitsaktivität (FIQ $p < 0,0001$, $d = 1,02$), Schmerzen ($p < 0,0001$, $d = 0,49$) sowie Angst- und Depressionssymptome (HADS-Depression $p < 0,0001$, $d = 0,68$; HADS-Angst $p < 0,0001$, $d = 0,73$) sich nach der Fastentherapie und begleitenden Maßnahmen verringerten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anstieg, was bei einzelnen Fragebögen auch innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes aufrechterhalten werden konnte. Diese Beobachtungsstudie lässt durch die beobachteten Verbesserungen vermuten, dass eine Fastentherapie als unterstützendes Element bei der Behandlung von FMS sinnvoll sein könnte. Die Daten dieser Studie können als Grundlage für die weitere Erforschung des Fastens als Therapieansatz bei FMS dienen.

Abstract

The Fibromyalgia Syndrome (FMS) refers to a complex of symptoms, including chronic pain, non-restorative sleep and/or sleep disturbances, fatigue, a tendency towards exhaustion, as well as other symptoms such as difficulty concentrating and morning stiffness. The etiology and pathophysiology of FMS are not clearly understood. However, several factors are associated with FMS, such as changes in the central and peripheral nervous systems, hormonal imbalances, obesity, (oxidative) stress, depression, and genetic factors. According to guidelines, therapy can be pharmacological, for example, with medications like Amitriptyline and Duloxetine, as well as non-pharmacological, involving physical and psychosocial activation, and in some cases, within a multimodal therapeutic approach. Various studies have shown that fasting can have analgesic, neuroprotective, antioxidant, mood-enhancing, and weight-reducing effects. Considering the explanatory approaches to the pathophysiology of FMS, it is hypothesized that fasting could represent a therapeutic approach. The single-arm observational study presented here investigated the effects of inpatient therapy with a focus on fasting in 176 participants with FMS. At the beginning and end of fasting therapy, as well as up to one year after completing the therapy, the following questionnaires were evaluated: FIQ, with a particular focus on subjectively perceived pain, WHO-5, HADS, MAAS, and ASKU. Pain medication and side effects, weight, blood pressure and lipid status were measured during the inpatient stay. The statistical analysis was conducted using paired t-tests and showed that disease activity (FIQ $p < 0,0001$, $d = 1,2$), pain ($p < 0,0001$, $d = 0,49$), as well as symptoms of anxiety and depression (HADS-Depression $p < 0,0001$, $d = 0,68$; HADS-Anxiety $p < 0,0001$, $d = 0,73$) decreased after fasting therapy and accompanying measures. Health-related quality of life improved and, for some questionnaires, was sustained during the follow-up period. These observational study findings suggest that fasting therapy could be a beneficial supportive element in the treatment of FMS. The data from this study can serve as a foundation for further research into fasting as a therapeutic approach for FMS.

1 Einleitung

1.1 Fibromyalgie-Syndrom

1.1.1 Definition und Diagnostik

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist klassifiziert als funktionelles somatisches Syndrom. Es bezeichnet einen Symptomkomplex aus chronischen Schmerzen in mehreren Körperpartien („chronic widespread pain“), Schlafstörungen und/oder nicht erholsamen Schlaf, Müdigkeit sowie einer körperlichen bzw. geistigen Erschöpfungsneigung. Es gleicht weder einer anhaltenden somatoformen Schmerzstörung noch einer chronischen Schmerzstörung mit psychischen und somatischen Faktoren und ist auch nicht mit einer somatischen Belastungsstörung gleichzusetzen (1). Die Symptome, welche am häufigsten beim FMS vorkommen, wurden anhand eines von der deutschen Fibromyalgievereinigung (DFV) entwickelten Fragebogens erhoben. Dabei ergaben sich aus insgesamt 54 möglichen Symptomen als häufigste und ausgeprägteste Symptome Muskel- und Gelenkschmerzen wechselnder Lokalisation, Rückenschmerzen, Müdigkeit, nicht erholsamer Schlaf, Morgensteifigkeit und ein morgendlicher Erschöpfungszustand. Auch eine Konzentrations- und Antriebsschwäche sowie eine geringere Leistungsfähigkeit wurden als häufige Symptome detektiert (2). Von einer Arbeitsgruppe des American College of Rheumatology (ACR) wurde FMS im Jahr 1990 anhand bestimmter Kriterien definiert. Diese beinhalteten länger als drei Monate bestehende, chronische Schmerzen, welche an unterschiedlichen Lokalisationen des Körpers auftreten (Achsenskelett, ober- und unterhalb der Taille sowie an der rechten und linken Körperhälfte). Außerdem mussten mindestens 11 von 18 festgelegten Sehnenansatzstellen (Tender Points) druckschmerzhaft sein. Die Druckstärke wurde dabei auf ca. 4 kg festgelegt. Bereits im Rahmen dieser Klassifikationskriterien wurden Symptome festgestellt, welche häufig mit den Schmerzen einhergehen, ohne dass diese explizit als Kriterien für die Erkrankung definiert wurden. Dazu zählten auch hier unter anderem Schlafstörungen, Müdigkeit, morgendliche Steifigkeit und Angst (3). Eine erneute Veröffentlichung der ACR im Jahr 2010 beschrieb modifizierte, vorläufige Diagnosekriterien, bei denen anstelle der Tender Points 19 Schmerzregionen definiert wurden, aus denen ein Schmerzindex abgeleitet werden kann. Außerdem wurde eine Skala für die Schwere der Begleitsymptome, Müdigkeit, nicht erholsamer Schlaf, kognitive Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Depression

entwickelt. Eine klinische Diagnose des FMS kann damit ab einem bestimmten Punktwert des Schmerzindex und der Symptomskala erfolgen, wenn die Schmerzen mindestens seit drei Monaten in ähnlicher Intensität bestehen und andere Erkrankungen, welche die Symptome hervorrufen könnten, als Ursache ausgeschlossen wurden (4). Dabei kann in Zusammenschau von Schmerzindex und Symptomskala die Schwere des FMS eingeschätzt werden (5). Für die klinische Diagnosestellung können laut der aktuellen AWMF-Leitlinie sowohl die ACR-Kriterien von 1990 als auch von 2010 genutzt werden (1). Eine einheitliche Einteilung des Schweregrades des FMS existiert derzeit nicht. Eine Erhebung der Symptomschwere kann anhand erkrankungsspezifischer Bewertungsinstrumente wie z.B. dem Fibromyalgia Impact Questionnaire erfolgen (6). Im Jahr 2016 wurden die modifizierten Diagnosekriterien von 2010 erneut von der gleichen Arbeitsgruppe reevaluiert. Dabei wurde ermittelt, dass eine Beurteilung anhand der oben beschriebenen Symptomskala und des Schmerzindex beibehalten werden sollte. Der nötige Punktwert des Schmerzindex wurde dabei geringfügig verändert und die Schmerzregionen anders eingeteilt (5 anstatt 19 verschiedene Schmerzregionen) (7). Diese neuen Diagnosekriterien fanden bisher keine Berücksichtigung in den aktuellen AWMF-Leitlinien zum FMS.

1.1.2 Epidemiologie und Kosten

Die Prävalenz des FMS beträgt in Deutschland 2,1 %, wobei diese sich mit zunehmendem Alter erhöht. In einem Alter unter 40 Jahren findet sich eine Prävalenz von 0,8 %, im Alter zwischen 40 und 59,9 Jahren von 2,5 % und bei den über 60-Jährigen von 3,0 % (8). Die Betroffenen sind überwiegend weiblich, wobei sich unterschiedliche prozentuale Angaben bezüglich der Geschlechterverteilung finden lassen. Die Angaben variieren erheblich zwischen 80 % - 90 % und 60,8 % bzw. 60,5 % Frauenanteil (9). Die Prävalenzzahlen sowie Angaben zur Geschlechterverteilung können variieren, je nachdem welche der oben beschriebenen Diagnosekriterien angewendet werden (8). Eine konkrete Aussage über die indirekten (z.B. Ausfallzeiten am Arbeitsplatz, Produktivitätsverlust) und direkten (z.B. Arzneimittel, ambulante und stationäre Behandlungen) Krankheitskosten, welche durch FMS in Deutschland entstehen, ist aufgrund unzureichender Daten nicht vollumfänglich möglich. Es wird jedoch deutlich, dass FMS und die damit einhergehenden Komorbiditäten in Deutschland und auch weltweit eine erhebliche

sozioökonomische Belastung darstellen, auch wenn sich die Gesundheits- und soziopolitischen Systeme der einzelnen Länder unterscheiden (10-14). Die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und die damit einhergehenden, direkten als auch indirekten Kosten sind beispielsweise im Vergleich zu anderen chronischen Schmerzerkrankungen höher (13, 15). Bei einem großen Teil der FMS-Patient*innen kommt es oft zu nicht-leitlinienkonformen Behandlungen mit NSAR, starken Opioiden und invasiven Maßnahmen im Sinne von Injektionen im Bereich der Wirbelsäule und der Nervenwurzeln (14, 16). Verglichen mit anderen Patient*innengruppen mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis werden auch chirurgische Eingriffe aufgrund lokaler Schmerzereignisse häufiger vorgenommen. Dies ist angesichts der mangelnden Wirksamkeit hochproblematisch (17, 18).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des FMS ist bisher nicht eindeutig geklärt und weiterhin Gegenstand der Forschung (19). Nach aktuellem Kenntnisstand finden sich relevante Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem. Vor allem die zentrale Schmerzsensibilisierung und eine Pathologie der sogenannten small fibers (kleinkalibrige, dünn bemarkte A δ - und unbemarkte C-Fasern) werden als pathophysiologische Mechanismen diskutiert (19, 20).

Die zentrale Schmerzsensibilisierung beschreibt eine gestörte Aktivität von schmerzverarbeitenden, zentralen Neuronen, sodass es zu einer verstärkten Empfindlichkeit des Schmerzsystems kommt und dieses auch auf „harmlose“ Reize reagiert (21). Bezüglich der zentralen Schmerzsensibilisierung bei FMS konnten mithilfe bildgebender Verfahren funktionelle sowie strukturelle Veränderungen der grauen Substanz, insbesondere in den schmerzverarbeitenden Hirnarealen festgestellt werden (22). Auch eine verringerte funktionelle Konnektivität der deszendierenden, schmerzhemmenden Nervenbahnen konnte dargestellt werden. Ferner konnten hohe Konzentrationen exzitatorischer Neurotransmitter, vor allem Substanz P und Glutamat im Liquor nachgewiesen werden (22). Diese Veränderungen gelten jedoch nicht als spezifisch für das FMS und es fehlen Vergleiche mit Kontrollgruppen von Patient*innen mit anderen chronischen Schmerzerkrankungen (20, 22, 23). Weiterhin gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen FMS und einer verringerten Konzentration des Neurotransmitters N-Acetylaspartat im

Hippocampus, was auf eine Dysfunktionalität dessen und eine damit verbundene Störung der Schmerzwahrnehmung hindeutet (24).

Die small-fiber Pathologie als weiterer Pathomechanismus, im Sinne einer reduzierten Dichte und Funktionseinschränkung der Kleinfasern wurde durch mehrere Forschungsgruppen beschrieben (25-31). Diese Nervenfaserverpathologie konnte bei einem Großteil von FMS-Patient*innen durch Hautbiopsien und konfokale Hornhautmikroskopien nachgewiesen werden (25, 32-34). Dadurch rückt die Rolle des autonomen und peripheren Nervensystems bei der Schmerzentstehung und Erklärung der weiteren Symptome mehr in den Fokus (35). Die Veröffentlichungen zu dieser Pathologie nahmen in den letzten Jahren zu. Es handelt sich jedoch auch dabei nicht sicher um einen spezifischen Pathomechanismus (34). Ähnliche Befunde konnten auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. postherpetischen Neuralgien, Morbus Parkinson und amyotropher Lateralsklerose gefunden werden (36).

Ferner werden auch die verminderte Konzentration von Serotonin und Tryptophan als pathophysiologischer Faktor diskutiert (37-39). Auch ist eine Reihe von biologischen und psychosozialen Faktoren bekannt, die zur Pathogenese des FMS beitragen können (40, 41). Zu den biologischen Faktoren zählen entzündlich-rheumatische Erkrankungen und Genpolymorphismen des 5HT₂-Rezeptors (Serotoninrezeptor) (42, 43). Zu den psychosozialen Faktoren zählen sexueller Missbrauch und/oder körperliche Misshandlung in der Kindheit und im Erwachsenenalter (44) sowie depressive Störungen (1, 45, 46). Als Lebensstilfaktoren, welche das FMS beeinflussen, gelten Rauchen, Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität, wobei die beiden Letzteren sich gegenseitig verstärken können. Außerdem schränkt FMS selbst die alltäglichen und körperlichen Aktivitäten der meisten Betroffenen ein (47). Auch Vitamin-D-Mangel kommt bei FMS-Patient*innen häufiger vor als bei Kontrollgruppen (48). Weiterhin ist bekannt, dass Stress die Symptome, insbesondere die Schmerzen bei FMS, verstärken kann (22, 49-51). Bei sämtlichen dieser benannten Faktoren ist aktuell nicht klar, ob es sich um Risikoindikatoren (tragen nicht unmittelbar zur Pathogenese bei, Vorhandensein zeigt erhöhtes Krankheitsrisiko an) oder Risikofaktoren (gehen kausal mit erhöhtem Krankheitsrisiko einher; ätiologische Faktoren) handelt (1, 41).

In der Summe wird deutlich, dass dem FMS eine multifaktorielle, biopsychosoziale Genese zugrunde liegt. Die Erkrankung beruht auf diversen pathophysiologischen Mechanismen und verschiedenen ätiologischen Faktoren, wobei auch psychische sowie andere Arten von Stressoren an der Aufrechterhaltung der Symptomatik beteiligt sind. Eine optimale Therapie sollte diese Feststellungen berücksichtigen.

1.1.4 Therapie

Aufgrund der komplexen bzw. unklaren Pathophysiologie und Ätiologie des FMS konnten bisher keine Therapien detektiert werden, die eine Heilung der Erkrankung erzielen. Die Optionen der therapeutischen Maßnahmen bei FMS sind noch immer sehr begrenzt und unzureichend erforscht. In internationalen Richtlinien sowie Expert*innenempfehlungen finden sich übereinstimmende Aussagen zu therapeutischen Ansätzen bei FMS. Diese Ansätze sollten darauf abzielen, die Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. das Wohlbefinden sowie den Umgang mit der Erkrankung zu verbessern (1, 52-54). Patient*innen, welche die Diagnosekriterien des FMS aufweisen, sollten in jedem Fall über das Krankheitsbild informiert werden. Die Informationen sollten beinhalten, dass es sich um eine funktionelle Störung handelt, deren Symptome anhand eines biopsychosozialen Krankheitsmodells erklärt werden können und die keinen Einfluss auf die Mortalität der Betroffenen hat (55). Mögliche Therapiemaßnahmen, Bewältigungsstrategien und Selbsthilfekompetenzen sollten im Rahmen von Patient*innenschulungen erklärt und erarbeitet werden (1, 55). Diese sollten Informationen über die Erkrankung und deren Behandlung sowie Motivation und Strategien zum Selbstmanagement vermitteln, welche im Alltag geübt und mit einer psychotherapeutischen Begleitung bzw. Rückmeldung verknüpft werden (56). Speziell für FMS werden folgende Inhalte empfohlen: den Einfluss psychosozialer Faktoren auf Schmerzen erklären, den Stand über aktuelle Therapien, insbesondere den Vorteil regelmäßiger körperlicher Aktivität vermitteln und typische Hürden für eine nachhaltige Verhaltensänderung sowie Problemlösungsstrategien erarbeiten (1). Allgemein sollten individuelle Therapieziele und Behandlungskonzepte anhand der Gewichtung der Beschwerden sowie des Ausprägungsgrades der Symptomatik festgelegt werden (52-54). Dabei muss bei der Auswahl der Therapiemaßnahmen stets beachtet werden, dass zwischen Symptomverbesserungen und Steigerung der Leistungsfähigkeit bzw. Lebensqualität und den möglichen Nebenwirkungen sowie dem Aufwand einer

Therapie eine Abwägung erfolgen muss (1). Die folgenden Therapieansätze beziehen sich in erster Linie auf Erwachsene und gelten nicht uneingeschränkt für Kinder und Jugendliche mit FMS (57).

1.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentösen Ansätze bei der FMS-Therapie erwiesen sich bisher als wenig effektiv (52, 54). Es lassen sich Empfehlungen für die medikamentöse Therapie des FMS finden, wobei keines der empfohlenen Medikamente explizit für diese Erkrankung zugelassen ist. Zu beachten ist auch, dass die medikamentöse Therapie nur für einen befristeten Zeitraum (maximal sechs Monate) erfolgen sollte (1). Es finden sich Empfehlungen für verschiedene schmerzmodulierende Medikamente. Dazu zählen die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin und Milnacipran, das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin und auch Pregabalin (53, 58). Amitriptylin ist in Hinblick auf chronische Schmerzen in Deutschland lediglich im Rahmen eines Gesamttherapiekonzeptes zugelassen. Duloxetin und Pregabalin sind vor allem empfohlen, wenn zusätzlich eine komorbide depressive Störung und/oder eine generalisierte Angststörung vorliegen oder wenn Amitriptylin kontraindiziert, unverträglich oder unwirksam sein sollte (1). Es ist bekannt, dass eine Schmerzlinderung bzw. ein Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie bei vielen Patient*innen ausbleibt und einigen Schmerzmedikamenten keinerlei Wirkung nachgewiesen werden konnte (53, 58, 59). NSAR und Opiode sind zur Behandlung explizit nicht empfohlen. Laut eines europäischen Expert*innengremiums sollte dies auch auf MAO-Hemmer und SSRIs ausgeweitet werden (53, 58). Insgesamt wird deutlich, dass eine medikamentöse Therapie als Monotherapie nur ein unzureichendes Behandlungskonzept für das FMS darstellt.

1.1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Bei Patient*innen mit FMS sollte eine angemessene körperliche und psychosoziale Aktivierung gefördert und unterstützt werden. Zu den psychosozialen Aktivierungen zählen geistige Aktivität und das Pflegen von Hobbys sowie sozialer Kontakte (1). Die aktivierenden Verfahren bzw. körperlichen Aktivitäten können zwei- bis dreimal wöchentliches Ausdauertraining oder Funktionstraining (Wasser- und Trockengymnastik) geringer bis mittlerer Intensität (50 % bis 85 % der maximalen Herzfrequenz) sein. Auch Krafttraining in der gleichen Intensität kann zur körperlichen

Aktivierung empfohlen werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Intensität der einzelnen Aktivitäten an den Funktionsgrad der Patient*innen angepasst ist (1, 52-54). Weiterhin werden meditative Bewegungstherapien, wie Tai Chi, Qi-Gong und Yoga empfohlen, die durch Achtsamkeitsübungen sowie eine Kombination aus Bewegung, Konzentration und Atmungskontrolle charakterisiert sind (1, 53). Bei schwereren Verlaufsformen sollten multimodale Therapien zur Anwendung kommen (1, 53, 54, 60). Für diese gibt es keine einheitliche Definition. Im Kontext von FMS sollten multimodale Therapien eine Kombination von mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren (Patient*innenschulung und/oder kognitive Verhaltenstherapie) und mindestens einem aktivierenden Verfahren aufweisen und mindestens insgesamt 24 Therapiestunden beinhalten (1, 60). Des Weiteren gibt es Hinweise, dass auch Balneotherapie, Akupunktur und Achtsamkeitstraining einen positiven Nutzen haben könnten. Bisher gibt es dahingehend jedoch keine Empfehlungen (52, 53). Ebenso verhält es sich mit einer Ernährungsumstellung bzw. ernährungstherapeutischen Ansätzen bei FMS. In der AWMF-Leitlinie wird lediglich darauf hingewiesen, dass bei Adipositas eine Gewichtsabnahme erfolgen sollte (1). Allgemein sollte die Therapie des FMS ambulant stattfinden. Eine multimodale stationäre Therapie ist in Ausnahmefällen möglich, wenn komorbide körperliche und/oder psychische Störungen behandelt werden müssen oder eine Indikation zur (teil-)stationären Schmerztherapie vorliegt (1). Diese Indikation orientiert sich an einem Begutachtungsleitfaden des medizinischen Dienstes der Krankenkassen, welcher vorsieht, dass multimodale Therapien in Anspruch genommen werden können, wenn die Patient*innen sich in einem fortgeschrittenen Krankheitszustand befinden und aufgrund dessen bereits seit Längerem arbeitsunfähig und/oder sozial zurückgezogen sind und/oder bisherige Therapien keine Besserung gezeigt haben (61).

1.2 Fasten

1.2.1 Definition

Fasten ist eine Praxis, die bereits seit Jahrtausenden in verschiedenen Kulturen als therapeutische Methode bekannt ist und bereits in den Schulen von Hippokrates (um 460–370 v. Chr.) und Galenus (um 129–216 n. Chr.) als medizinische Methode empfohlen wurde, um Krankheiten zu behandeln oder vorzubeugen (62, 63). Fasten wird definiert als ein freiwilliger Verzicht auf feste Nahrung und Genussmittel für einen definierten Zeitraum, wobei die Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt wird und kein

Hungergefühl entstehen soll (62). Die biologische Grundlage des Fastens ist die evolutionsbedingte Fähigkeit des Körpers, sich an Schwankungen des Nahrungsangebotes durch Depotbildungen und deren Mobilisierung anzupassen (64). So kann innerhalb eines begrenzten Zeitraums bei ausbleibender oder lediglich minimaler Nahrungszufuhr der Energiebedarf ohne gesundheitliche Nachteile aus körpereigenen Reserven gedeckt werden (63). Obgleich sich ähnelnder Stoffwechselforgänge ist Fasten von Hungern abzugrenzen, da es sich beim Hungern per definitionem um einen unfreiwilligen bzw. erzwungenen und zeitlich nicht klar begrenzten Zustand handelt, welcher darüber hinaus Folge von belastenden, stressvollen Situationen wie z.B. Umweltkatastrophen oder Kriegen ist (62). Auch Anorexia nervosa als psychiatrische Erkrankung und der Hungerstreik als freiwilliger Nahrungsverzicht, beispielsweise im Rahmen des politischen Protests, bei dem die gesundheitliche Situation der Durchführenden zweitrangig ist, sind klar vom Fasten abzugrenzen (62). Es gibt verschiedene Gründe und Arten des Fastens, wie das religiöse und kultische Fasten oder auch Fastenarten mit einem therapeutischen Ziel wie z.B. Wasserfasten, „Null-Diäten und Trockenfasten.

In dieser Arbeit bezeichnet der Begriff „Fasten“ bzw. „Fastentherapie“, wenn nicht explizit anders deklariert, eine mindestens fünf Tage andauernde, multimodale Fastentherapie, wie sie im Rahmen eines stationären Settings im mitteleuropäischen Raum praktiziert wird (65-67). Diese ist durch eine ausreichende (kalorienfreie/kalorienarme) Flüssigkeitszufuhr charakterisiert, während Ausscheidungsvorgänge gefördert und ein Gleichgewicht zwischen Bewegung und Ruhe hergestellt werden. Es handelt sich um einen multimodalen Behandlungsansatz. Somit werden im Rahmen des therapeutischen Fastens körperliche Aktivität in verschiedensten Formen (z.B. Krankengymnastik, Yoga, Körper- und Leistungserfahrung im Gelände etc.) und auch Massage und Hydrotherapie angewandt. Weiterhin steht bei dem multimodalen Konzept der Fastentherapie Kommunikation in Form von Einzel- oder Gruppengesprächen für die Impulsgebung zur langfristigen Veränderung des Lebensstils und zur Stärkung des Selbstwertgefühls im Mittelpunkt. Am Ende des Fastens soll ein sorgfältiger Kostaufbau und idealerweise die Hinführung zu einem gesünderen Lebensstil erreicht werden. Die Rolle des Arztes/der Ärztin besteht dabei vor allem darin, zu informieren, zu motivieren und durch das Fasten zu führen (63).

1.2.2 Physiologie des Fastens

Wie bereits erwähnt, kommt es im Rahmen des Fastens zur Bereitstellung körpereigener Makronährstoffe, sodass die Versorgung der Zellen mit ATP und die Zellregeneration jederzeit gewährleistet ist (62). Generell ist der Körper trotz fehlender äußerer Nahrungszufuhr in der Lage, Glykogen, Aminosäuren und vor allem gespeichertes Fett zur Energiegewinnung zu nutzen. Bei längerer Nahrungskarenz passt sich der Stoffwechsel diesem Zustand an und es kommt dazu, dass sich der Anteil der Substrate, welche für die Energieversorgung des Organismus genutzt werden, im Verlauf verändert. Bereits nach wenigen Stunden lösen ein leerer Magen und der Blutzuckerabfall eine sympathikotone Stimulation aus. Durch die daraus folgende Ausschüttung von Adrenalin wird die Glykogenolyse der Leber angeregt (68). Die Serumglukose nimmt abhängig vom Grad der körperlichen Aktivität nach 12 bis 24 Stunden Nahrungsverzicht um 20 % oder mehr ab. Infolgedessen erschöpft sich das hepatische Glykogen, da die Leber in dieser Situation das Hauptreservoir für Glukose darstellt. Der lebereigene Energiebedarf wird durch die Oxidation von Fettsäuren gewährleistet. Somit steigen die Konzentrationen von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) und Citrat, was die Glykolyse hemmt. Die Glukoseaufnahme im Muskel verringert sich durch das verminderte Insulin und die Energiegewinnung der Muskulatur erfolgt ebenfalls vermehrt aus Fettsäuren, anstatt aus Glucose. Pyruvat wird im Muskel nicht mehr in Acetyl-CoA umgewandelt und wird von der Leber (mit Laktat und Alanin) zur Gluconeogenese genutzt. Auch das Glycerin aus den Triglyceriden des Fettgewebes und Aminosäuren als Folge der Proteolyse der Muskulatur, des Darmgewebes und der Sekretionsproteine des Pankreas werden für die Gluconeogenese der Leber genutzt. Da es für die meisten Säugetiere überlebensnotwendig ist, ausreichend Muskulatur zu erhalten, um in Fluchtsituationen schnell fliehen zu können, muss der Muskelabbau und damit die Proteolyse so gering wie möglich gehalten werden. Die Gluconeogenese aus Aminosäuren muss also weiter heruntergefahren werden. So kommt es zu einem Wechsel in einen metabolischen Zustand, in dem Glukose, zum Großteil durch aus Fett gewonnene freie Fettsäuren bereitgestellt wird und zusätzlich Energie durch Acetyl-CoA generiert wird (69). Nach etwa drei Fastentagen werden in der Leber vermehrt Ketonkörper gebildet, da der Citratsäurezyklus durch die vermehrte Acetyl-CoA-Produktion aufgrund des vermehrten Fettsäureabbaus gesättigt ist. Die Ketonkörper können dann etwa ein Drittel des Energiebedarfs decken. Dies verstärkt sich im weiteren Verlauf der Nahrungskarenz, sodass Ketonkörper mit Voranschreiten

der Fastenzeit zum Hauptenergielieferanten werden (68). Die Plasmaspiegel des Ketonkörpers 3- β -Hydroxybutyrat sind bei längerem Fasten etwa fünfmal so hoch wie die von freien Fettsäuren und dem Ketonkörper Acetessigsäure (69). Während die meisten Gewebe Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzen können, sind das Gehirn sowie Erythrozyten und das Nierenmark während längerer Fastenperioden auf eine (anteilige) Versorgung mit Glukose zur Energiegewinnung angewiesen. Das Gehirn kann jedoch nach einem gewissen Zeitraum auch auf Ketonkörper als Hauptenergiequelle zurückgreifen. In diesem Zustand benötigt es im Gegensatz zu Beginn des Fastens nur noch etwa 40 g statt 120 g Glucose pro Tag. Diese wird im Rahmen der Gluconeogenese von Leber und Nieren produziert. Die Energiegewinnung aus den Fettreserven (Triglyceriddepots) steigt folglich mit der Fastendauer (68, 70). Der Abbau des Muskelproteins pro Tag ist nach längerer Fastenzeit durch die Umstellung des Metabolismus deutlich verringert (75 g zu Beginn, 20 g nach längerer Fastenzeit) (68). Dem Proteinabbau kann durch eine tägliche Aufnahme von 200 - 500 kcal erheblich entgegengewirkt werden, eine Methode, welche dann als „modifiziertes Fasten“ bezeichnet wird (71). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass tägliches moderates körperliches Training während des Fastens dem Proteinabbau entgegenwirken kann und die körperliche Fitness, gegenüber Fastenden ohne zusätzliche körperliche Aktivität verbessert (72). Sind die Triglyceriddepots nahezu aufgebraucht, kommt es zum schnellen Anstieg des Proteinkatabolismus (73).

Zusammenfassend ergeben sich somit verschiedene Phasen des Fastens. In der ersten Phase werden, entsprechend der oben beschriebenen Abläufe, die Glykogenspeicher mobilisiert. Darauf folgend schließt sich die Lipolyse der Fettreserven an (Phase 2) und schließlich folgt die Phase des Proteinabbaus, wenn die Lipidreserve nahezu aufgebraucht ist (Phase 3). Diese dritte Phase soll beim Fasten nicht erreicht werden (64). Im Verlauf des Fastens schließt sich der oben bereits erwähnten sympathikoadrenergen Phase, welche etwa einen bis drei Tage dauert, eine betont parasymphatische Phase an, die mit Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie allgemeiner Beruhigung einhergeht (73). Nach Ende des Fastens folgt eine Aufbauphase. Die Aufbaukost beinhaltet in den ersten vier Tagen meist 800 bis 1600 kcal. In dieser Zeit wird weiterhin endogenes Fett verstoffwechselt. Durch die zugeführten Aminosäuren kommt es zu einer schnellen Proteinsynthese, welche mit der von Adoleszenten vergleichbar ist (73).

1.2.3 Wirkungen des Fastens an ausgewählten Beispielen

In zahlreichen Veröffentlichungen wurden die Effekte des Fastens beschrieben, welches einen leichten bis mittelschweren biologischen Stressor darstellt (64). Diese Effekte reichen von der Veränderung systemischer Prozesse bis hin zu Veränderungen molekularer Signalwege mit der Folge verschiedenster neurobiologischer sowie endokriner Reaktionen. Deren klinische Relevanz und positiven Effekte wurden in der Vergangenheit bereits im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen in zahlreichen Studien dargestellt (64, 74). Sämtliche der bisher erforschten Effekte des Fastens darzustellen, würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, weshalb im Folgenden nur einige ausgewählte und thematisch relevante Auswirkungen beschrieben werden.

Beim Fasten kommt es zu einer erhöhten Resistenz der Zellen gegenüber genotoxischen, oxidativen und metabolischen Schädigungen (64) durch eine erhöhte Produktion von zytoprotektiven und regenerativ wirkenden Proteinen, aufgrund der Aktivierung verschiedener molekularer Signalwege (75, 76). Beispielsweise werden aufgrund des geringeren Energieumsatzes beim Fasten in den Mitochondrien weniger freie Radikale produziert und somit oxidative Zellschäden verringert (64, 77). Außerdem scheint Fasten der Entstehung von AGEs (Advanced glycation end products) entgegenzuwirken. AGEs entstehen durch eine nicht-enzymatische Glykierungsreaktion von Glukose mit Proteinen oder Lipiden, deren Bindung an den entsprechenden Rezeptor (RAGE) unter anderem zu einer vermehrten Expression von Entzündungsmediatoren sowie der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies führt und die endotheliale Permeabilität für Makromoleküle erhöht (78). Somit kann Fasten durch die Senkung der AGE-Konzentration diesen negativen Auswirkungen entgegenwirken (64, 79). Darüber hinaus kann Fasten die Autophagie hochregulieren, die unter anderem zur DNA-Reparatur, der Verringerung von oxidativem Stress und Reduzierung von Entzündungen beiträgt (80).

Weiterhin führt Fasten wie zuvor bereits erwähnt zu niedrigen Glukose- und Insulinspiegeln mit einhergehendem Anstieg von Glukagon und Ketonkörpern, sowie zu einer Erniedrigung der Spiegel von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und Leptin (81). Es wird angenommen, dass es in der Folge zur Aktivierung der HPA-Achse kommt, was als Stressreaktion gedeutet werden kann (76, 82). In der frühen sympathikoadrenergen Phase des Fastens kommt es zu einer vermehrten

Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Cortisol (83). Die anschließende Phase der vermehrten parasympathischen Aktivität ist nach aktuellem Kenntnisstand auf eine vermehrte Freisetzung von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), eine erhöhte Natriurese und die Erhöhung der Rezeptorsensitivität für natriuretische Peptide zurückzuführen (67, 69, 73, 82, 84). Weiterhin führen die erhöhten Spiegel von BDNF sowie die verminderten Insulin- und Leptinspiegel zu einer erhöhten Sensitivität von Insulinrezeptoren (69, 85-88) und es kommt zu einer Verringerung von Angiotensinogen (64). Diese beschriebenen Veränderungen lassen einen positiven Effekt des Fastens auf das metabolische Syndrom und kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vermuten (64). Weitere endokrine Wirkungen des Fastens sind eine verminderte Umsetzung von Thyroxin (T₄) zu Triiodthyronin (T₃) (73, 89, 90) sowie die Anregung des Vitamin-D-Stoffwechsel und der endogenen Vitamin-D-Synthese (91-93). In klinischen Studien konnte beobachtet werden, dass es im Verlauf des Fastens unter anderem zu einer Verbesserung der Stimmungslage, einer verminderten Schmerz Wahrnehmung und einer verbesserten Schlafqualität kommt (67, 76). Dies kann auf die fasteninduzierte erhöhte Serotoninproduktion, -ausschüttung und -umsetzung sowie eine höhere Verfügbarkeit von Tryptophan im Gehirn (94-98) zurückgeführt werden sowie auf die bereits erwähnte Aktivierung der HPA-Achse, die vermehrte Freisetzung von BDNF und die Anregung des Vitamin-D-Stoffwechsels (67, 69, 73, 82, 84, 91-93). Außerdem kommt es beim Fasten zu einem Anstieg von endogenen Opioiden (beta-Endorphin), was in einer Studie mit Männern, die zwischen fünf und zehn Tage gefastet haben, gezeigt werden konnte (99). In Studien an Ratten und Mäusen wurden eine fasteninduzierte Erhöhung der kappa-Opioidrezeptoraktivität, eine Erhöhung der endogenen Opioidspiegel im Gehirn (100-103) sowie eine erhöhte Aktivität von peripheren und zentralen Cannabinoid-Rezeptoren und eine erhöhte Expression des Neuropeptid-Y gezeigt (104-106). All dies kann eine analgetische Wirkung des Fastens erklären, wie auch die bereits erwähnte erhöhte Cortisol- und Adrenalinausschüttung (101, 103). Weiterhin führen der fasteninduzierte Anstieg bestimmter Chaperone und der Anstieg von BDNF zu einem neuroprotektiven Effekt, durch den das Wachstum und Überleben von Neuronen und eine erhöhte synaptische Plastizität gefördert werden kann (69, 107-109). Auch die erhöhten Ketonkörperspiegel bringen neuroprotektive Effekte sowie eine verstärkte GABA-Synthese mit sich (110, 111). Auch finden sich Studien,

die darauf hindeuten, dass Fasten die Stammzellneubildung positiv beeinflussen kann (112, 113).

Hinsichtlich klinischer Daten sind hier lediglich zwei Studien bekannt, welche die Auswirkungen des Fastens auf FMS untersucht haben. In diesen konnte gezeigt werden, dass sich die Schmerzen sowie Angst- und Depressionssymptome der Proband*innen verbessern konnten (114, 115). Besser erforscht sind dahingegen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit FMS stehen bzw. Erkrankungen, die bestimmte Symptome des FMS aufweisen, wobei es sich dabei überwiegend um unkontrollierte Beobachtungsstudien handelt. Es konnte gezeigt werden, dass Fasten beispielsweise auch bei Arthrose und chronischen Schmerzsyndromen zu einer Schmerzverringerung führt (76, 116). Der schmerzlindernde Effekt des Fastens konnte auch bei Proband*innen mit rheumatoider Arthritis festgestellt werden, wobei laut einem systematischen Review in vier Studien eine anschließende vegetarische Ernährung den nachhaltigen Effekt zusätzlich unterstützen konnte (117). Weiterhin konnte in verschiedenen Studien eine Verringerung des Körpergewichts, eine Verbesserung des Lipidstatus sowie eine Stimmungsaufhellung und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des subjektiven Wohlbefindens im Rahmen des Fastens gezeigt werden (67, 76, 116, 118-121). Ferner deuten Studien an Nagetieren auf neuroprotektive Effekte des Fastens hin sowie darauf, dass Fasten ein Voranschreiten von neurodegenerativen Erkrankungen verlangsamen kann (69, 122-124). Darüber hinaus kann die fasteninduzierte Stimulation von Reparatur- und Regenerationsprogrammen auf zellulärer Ebene, insbesondere der Autophagie unter anderem positive Auswirkungen auf Autoimmun- und allergische Erkrankungen, wie z.B. Asthma, Lupus und Multiple Sklerose haben, welche durch eine metabolische Dysregulation und die Dysfunktion von Lymphozyten gekennzeichnet sind (125).

1.2.4 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen einer richtig durchgeführten und angeleiteten Fastentherapie sind nach der bisherigen Forschungslage von eher geringem Ausmaß und zeitlich begrenzt. Laut den von der Ärztesgesellschaft für Heilfasten und Ernährung entwickelten Empfehlungen sind die möglichen Nebenwirkungen bzw. die Reaktionen auf eine Fastentherapie eine Kreislaufdysregulation, leichte Hypoglykämien, Störungen der Elektrolytkonzentrationen, Kopfschmerzen, Migräneanfälle, akute

Lumbalgie, Muskelkrämpfe, vorübergehende Sehstörungen, Flüssigkeitsretention und Schlafveränderungen, insbesondere Schlafstörungen (62, 67). Die beschriebenen Kopfschmerzen, welche vor allem in den ersten Tagen des Fastens auftreten, sind meistens auf einen Koffeinentzug zurückzuführen (126). Ein Abbruch der Fastentherapie muss beim Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Elektrolytentgleisungen ($K^+ < 3,0$ mmol/l oder $Na^+ < 125$ mmol/l oder $Cl^- < 90$ mmol/l) sowie einer symptomatischen Kreislaufdepression über mindestens zwei Tage (HF < 45 /min, RR_{sys} < 70 mmHg und/oder RR_{dia} < 40 mmHg), therapierefraktären Magenbeschwerden sowie Non-Compliance erfolgen (62). Im Rahmen einer Studie mit 768 wasserfastenden Patient*innen wurden weitere Nebenwirkungen detektiert. Bei über 10 % der Teilnehmenden traten neben den zuvor erwähnten Nebenwirkungen auch Übelkeit, Dyspepsie und Hypertonie auf. In dieser Studie wurden 75,3 % leichte Beschwerden, 19,6 % mäßige Beschwerden und 5,0 % starke Beschwerden nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) beobachtet. In zwei Fällen kam es zu serious adverse events, wobei es sich dabei um eine massive Dehydratation und eine Hyponatriämie handelte (127). Weitere, in anderen Studien erhobene, häufigere Nebenwirkungen sind Hungergefühl und Ermüdung, seltenere ein trockener Mund, schlechter Atem und Muskelkrämpfe. Das Auftreten von serious adverse events findet sich nur sehr selten, in einer Studie mit 952 fastenden Patient*innen beispielsweise gar nicht (128). Todesfälle sind bei kürzeren Fastentherapien nicht bekannt (67, 129). Einzelne Berichte zu Todesfällen finden sich zu religiösem Fasten bei Sichelzellanämie sowie im Rahmen von modifizierten Proteinshake-Interventionen mit einer massiven kalorischen Restriktion bei Proband*innen mit Adipositas, wobei diese Todesfälle in der Aufbauphase nach der Intervention auftraten (130, 131). In der Gesamtbetrachtung ist die Fastentherapie somit eine sichere Behandlungsmethode mit einem geringen Nebenwirkungsspektrum.

1.2.5 Kontraindikationen

Die Beachtung von Kontraindikationen ist zur sicheren Fastentherapiedurchführung unerlässlich. Die Fastentherapie ist bei Kachexie oder Untergewicht ab einem BMI < 20 kg/m², Anorexia nervosa und anderen Essstörungen, dekompensierter Hyperthyreose, fortgeschrittener zerebrovaskulärer Insuffizienz oder Demenz, fortgeschrittener Leber- oder Niereninsuffizienz sowie Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (62). Weiterhin gibt es Empfehlungen zur Fastentherapie bestimmte

Umstände bzw. Begleitdiagnosen, die ein Risiko darstellen und somit eine obligate Beratung, Leitung und Begleitung durch erfahrene Fastenärzt*innen erfordern. Zu diesen zählen Suchterkrankungen, Diabetes mellitus Typ I, fortgeschrittene koronare Herzerkrankungen, insbesondere instabile Angina pectoris, Netzhautablösung, Ulcus ventriculi und/oder duodeni sowie psychotische Erkrankungen und Krebserkrankungen. Weiterhin muss die Medikamenteneinnahme bei NSAR, Kortikosteroiden, Antihypertonika (insbesondere Betablocker und Diuretika), sämtlichen Antidiabetika und Antikoagulanzen sowie bestimmten Psychopharmaka und Antikonvulsiva angepasst werden (62).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung unter Berücksichtigung aktueller Forschungsinhalte

Betrachtet man die aktuelle Studienlage, wird klar, dass sich die Forschung rund um FMS und auch Fasten in den letzten Jahren intensiviert hat. Bezüglich des FMS verdichten sich die Theorien zur small-fiber-Pathologie als grundlegender Pathomechanismus, zumindest bei einem Großteil der Patient*innen (132). Dieser Pathologie liegt womöglich ein autoimmuner Prozess zu Grunde (133). Weiterhin gibt es neuere Hinweise darauf, dass oxidativer Stress und kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie eine erhöhte Insulinresistenz, neben den bereits im Abschnitt zur Pathophysiologie erwähnten Faktoren, einen Einfluss auf die Ausprägung von FMS haben (134-137). In jedem Fall handelt es sich bei FMS um ein Syndrom multifaktorieller Genese, wobei Stress bei der Symptomausprägung des FMS eine entscheidende Rolle spielt (22, 25). Die konventionelle Therapie des FMS erweist sich als schwierig und medikamentöse Ansätze scheinen wenig vielversprechend, sodass sich Veröffentlichungen zu unterschiedlichsten Therapieansätzen finden lassen. Oft zeugen diese jedoch von eher geringer Evidenz (138, 139). Es kristallisiert sich heraus, dass vor allem nicht medikamentöse und individuell an die Symptomatik angepasste Therapien langfristig helfen können (52, 140, 141). Zu den Therapien, deren positive Wirkung mittlerweile erforscht sind, zählen die körperliche Aktivität, manuelle Therapien, Akupunktur, Balneotherapie, Tai Chi, Yoga, Entspannungsübungen, Elektrotherapie, Wärmetherapie und psychologische Interventionen, insbesondere Patient*innenaufklärung bzw. Psychoedukation (138, 139, 141). Auch die Berücksichtigung von anderen Mind-Body-Interventionen mit dem Fokus auf achtsamkeitsverstärkende Aktivitäten ist für die FMS-Therapie bedeutsam, wie auch

die Vermittlung von Zuversicht und Selbstwirksamkeit, um Therapieerfolge aufrecht zu erhalten (1, 47, 52-54, 142). Eine Kombination dieser Therapien innerhalb eines multimodalen Therapiekonzepts scheint bisher der bestmögliche Ansatz zu sein, um die multifaktorielle Genese des FMS therapeutisch abzudecken und langfristige positive Effekte zu erzielen (138, 139, 141). Diesbezüglich finden sich auch Empfehlungen in den Leitlinien unterschiedlicher Länder und in mehreren Übersichtsarbeiten zum FMS, wobei diese einen multimodalen Therapieansatz vor allem für schwere und therapieresistente Krankheitsverläufe vorsehen (1, 52-54, 58, 141, 143, 144). Empfehlungen zu ernährungstherapeutischen Ansätzen finden sich in den unterschiedlichen Leitlinien und Übersichtsarbeiten nicht. Die Schwierigkeit der Erforschung einer effektiven Behandlung des FMS liegt in einer Negativspirale, die sich aus der multifaktoriellen Genese der Erkrankung ergibt. Dabei führen starke Schmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie mögliche depressive Symptome zu einem Vermeidungsverhalten und weniger körperlicher Aktivität (145-147). Ein Mangel an körperlicher Aktivität führt wiederum vermehrt zu Schmerzen und zu einer Verschlechterung der weiteren Symptome (148). Zusätzlich können Stress und Übergewicht die Symptome verstärken (19, 25, 149, 150). Eine wirksame Therapie muss somit einen Weg aufzeigen, wie diese Spirale verhindert und umgekehrt werden kann und muss so konzipiert sein, dass Schmerzen und weitere Symptome gelindert werden, aber auch Wohlbefinden und Selbstwirksamkeit gestärkt und Stressreduktion in den Alltag integriert werden können, um positive Effekte nachhaltig aufrecht zu erhalten (50, 52, 151-155). Wie zuvor beschrieben konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass eine Fastentherapie analgetische, neuroprotektive, antioxidative, stimmungsaufhellende bzw. antidepressive sowie gewichtsreduzierende Effekte und eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils mit sich bringen kann (67, 69, 76, 83, 85-88, 99-109, 115-121, 129, 156, 157). Außerdem ist eine Fastentherapie durch ein multimodales Konzept definiert, welches darauf ausgelegt ist, eine langfristige Lebensstilverbesserung, ein besseres Wohlbefinden bzw. eine bessere Lebensqualität und eine Stärkung des Selbstwertgefühls mit sich zu bringen (63, 87, 128, 156, 158). In der Zusammenschau dieser Aspekte und Wirkungsweisen der Fastentherapie sowie der bereits aufgeführten Erklärungsansätze zu den Pathomechanismen und der Ätiologie des FMS sowie der nötigen Anforderungen an eine wirksame Therapie lässt sich die Hypothese aufstellen, dass eine Fastentherapie, integriert in ein multimodales Behandlungskonzept einen wirksamen Therapieansatz

für FMS darstellen kann. Die Studienlage zur Fastentherapie bei FMS fällt bisher nur unzureichend aus. In zwei Studien konnte bei kleineren Stichprobengrößen ein positiver Effekt auf FMS insbesondere bezüglich Schmerzen, Angst- und Depressionssymptomen gezeigt werden (114, 115). Eine dieser Studien diente der hier ausgewerteten Studie als Vorläufer und untersuchte innerhalb einer kleinen Stichprobe (n=48), ob Fasten mit einer unterstützenden, multimodalen Therapie bessere Ergebnisse erzielt als die alleinige multimodale Therapie. Dabei zeigte die Gruppe der fastenden Proband*innen signifikant stärkere Verbesserungen bei der allgemeinen Krankheitsaktivität (gemessen am FIQ) sowie bei Schmerzen, Angst- und Depressionssymptomen (114). Diese Arbeit soll auf den existierenden Daten aufbauen und mögliche Effekte des Fastens auf FMS bei einer größeren Proband*innenzahl evaluieren. Außerdem sollen zusätzlich psychosoziale Veränderungen und mit FMS assoziierte Faktoren wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, Achtsamkeit und Angst- sowie Depressionssymptome untersucht werden. Mittels eines längeren Beobachtungszeitraums soll zusätzlich überprüft werden, ob die Proband*innen etwaige Verbesserungen bis zu einem Jahr nach Beendigung der Therapie aufrecht erhalten können. Zentrale Frage ist damit, ob sich die Symptome und Krankheitsaktivität des FMS sowie damit assoziierte Faktoren innerhalb einer größeren Proband*innenpopulation nach der Durchführung einer stationären Fastentherapie verbessern können und wie sich der Gesundheitszustand der Proband*innen bis zu einem Jahr nach Therapieende entwickelt.

2 Methodik

Der Auswertung dieser Arbeit liegen die Studiendaten von Proband*innen zugrunde, welche während ihres stationären Aufenthalts im Immanuel Krankenhaus Berlin (Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin) in der Abteilung für Innere Medizin und Naturheilkunde an der FASTA-Studie teilnahmen. Das Krankenhaus setzt sich aus drei Stationen (unfallchirurgisch/orthopädisch, rheumatologisch und integrativ medizinisch/naturheilkundlich) zusammen, die 195 Betten umfassen. Pro Jahr erfolgen im gesamten Krankenhaus etwa 5000 stationäre Aufnahmen. Die Abteilung für Naturheilkunde umfasst 60 stationäre Betten. Die meisten der dort behandelten Patient*innen werden im Rahmen der allgemeinen medizinischen Standardversorgung der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen. Bei der Minderheit handelt es sich um privat versicherte Patient*innen oder Selbstzahler*innen.

2.1 Studiendesign

Im Folgenden wird lediglich die Datenauswertung von an FMS erkrankten Proband*innen dargestellt. Die Daten bezüglich der weiteren ausgewerteten Erkrankungen sind Gegenstand separater wissenschaftlicher Qualifikationsarbeiten. Der Name der hier ausgewerteten Studie „FASTA“ ist das Akronym für „Fasten auf Station“. Der vollständige Titel lautet „Wissenschaftliche Begleitdokumentation der klinischen Ernährungstherapie während eines stationären Aufenthaltes (modifiziertes Fasten bei metabolischem Syndrom, Hüft- oder Kniegelenksarthrose, rheumatoider Arthritis und Fibromyalgie)“. Es handelt sich um eine prospektive, einarmige Beobachtungsstudie, welche offen und monozentrisch konzipiert worden ist. Der Durchführung wurde im Oktober 2015 seitens der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charitéplatz 1, 10117 Berlin) zugestimmt (Ethikantragsnummer EA4/005/17) und die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (Clinical Trials ID: NCT03785197). Die Durchführung erfolgte nach den Standards der Deklaration Helsinki (159) unter Einhaltung der europäischen Datenschutzgrundverordnung (160).

2.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Proband*innen erfolgte zwischen Februar 2018 und Dezember 2020 in der Abteilung für Innere Medizin und Naturheilkunde im Immanuel Krankenhaus Berlin. Sämtliche neu aufgenommenen Patient*innen wurden innerhalb dieses Zeitraums im Anschluss an ein standardisiertes Aufnahmeverfahren vom Studienpersonal gesichtet. Für die Teilnahme an der FASTA-Studie war dabei erforderlich, dass die Patient*innen aufgrund eines bereits ambulant diagnostizierten FMS, einer Hüft- und/oder Kniegelenksarthrose, rheumatoiden Arthritis und/oder eines Diabetes Mellitus Typ 2 aufgenommen wurden und bei dem Aufnahmeverfahren aufgrund der Aufnahmediagnose eine stationäre Fastentherapie seitens des ärztlichen Personals verordnet bekommen haben. Eine dieser Erkrankungen reichte für die Studienteilnahme aus. Die entsprechenden Aufnahmediagnosen wurden gewählt, da eine krankenhauses-interne Auswertung im Jahr vor Beginn der Studie zeigte, dass diese Erkrankungen den Großteil der Einweisungsgründe darstellten. Trafen die oben genannten Kriterien zu, erfolgte eine weitere Untersuchung der Patient*innen durch das Studienpersonal hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine

Aufklärung über die Inhalte und Dauer der Studie. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Studie definiert:

Einschlusskriterien:

- Grund der stationären Aufnahme stellt eine der folgenden Grunderkrankungen dar: FMS, Hüft- oder Kniegelenksarthrose, Rheumatoide Arthritis, Diabetes Mellitus Typ 2,
- Anordnung einer Fastentherapie durch das ärztliche Stationspersonal unter Beachtung der hier unter 1.2.5 beschriebenen Kontraindikationen,
- Alter zwischen 18 und 85 Jahre,
- Beginn der stationären Behandlung (erste 24 Stunden) bzw. Beginn der Fastentherapie in der Abteilung für Naturheilkunde,
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung sowie das Vorliegen einer gültigen E-Mail-Adresse und/oder Postanschrift.

Ausschlusskriterien:

- Für die Studie unzureichende Sprachkenntnisse,
- Demenz oder andere kognitiv stark beeinträchtigende Erkrankungen,
- Schwangerschaft oder Stillzeit,
- Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie.

Nach Einwilligung zur Studienteilnahme konnte der Einschluss erfolgen. Bestanden bei Aufnahme mehrere der oben genannten Hauptdiagnosen, wurde in Absprache mit den Proband*innen festgelegt, welche der Erkrankungen aktuell die stärksten Beschwerden bereite. Diese wurde dann als Hauptdiagnose festgelegt. Bestand zusätzlich zu FMS, Hüft- oder Kniegelenksarthrose oder der rheumatoiden Arthritis ein Diabetes Mellitus Typ 2, wurde dieser innerhalb der Befragung als Nebendiagnose kategorisiert und es erfolgten spezialisierte Befragungen und Laboruntersuchungen dazu. In dieser Arbeit werden lediglich die Ergebnisse der Proband*innen mit FMS ausgewertet und dargestellt.

2.1.2 Intervention

Die im Folgenden beschriebene Intervention beschreibt die standardmäßige Therapie aller Patient*innen, die in der Abteilung für Innere Medizin und Naturheilkunde am

Immanuel Krankenhaus Berlin aufgenommen werden. Es erfolgte keinerlei Veränderung des Therapiesettings aufgrund der Studienteilnahme. Am Tag der stationären Aufnahme aller Proband*innen erfolgte eine standardmäßige ausführliche ärztliche Untersuchung sowie ein Aufnahmegespräch. Im Rahmen dessen wurde festgestellt, welche Erkrankung(en) den jeweiligen Einweisungsgrund darstellte. Daran orientierend wurde ein Ernährungsplan bzw. der ernährungstherapeutische Ansatz und ein begleitender, individuell angepasster Behandlungsplan festgelegt. Die begleitenden Behandlungen beinhalteten körperliche Aktivitäten in Gruppen (z.B. Frühsport, Wasserlaufen, Schwimmen, Unterwasserbewegung, medizinische Trainingstherapie), Massage, Balneotherapie, Akupunktur, Elektrotherapie, Hyperthermie oder Kältekammer und Elemente der Mind-Body-Medizin zum gezielten Stressabbau und Stressmanagement. Außerdem wurden psychoedukative Elemente für FMS- bzw. Schmerzpatient*innen sowie Ernährungsberatung angeboten. Die Stundenanzahl der Begleittherapien orientiert sich am Operationen- und Prozedurenschlüssel des BfArM und wird anhand der individuellen Bedürfnisse und Symptomatik der Patient*innen ausgewählt. Während des stationären Aufenthalts erfolgte vier- bzw. fünfmal eine standardmäßige ärztliche Konsultation. Das Pflegepersonal der Station hatte hingegen täglichen Kontakt zu den Proband*innen. Am ersten Morgen des stationären Aufenthalts erfolgten die Messungen des Körpergewichts und des Blutdrucks sowie eine Blutentnahme (venös) vor dem Frühstück. Erschienen Parameter dabei auffällig, wurden diese nach ärztlichem Ermessen im Rahmen des stationären Aufenthalts regelmäßig kontrolliert bzw. wenn nötig therapiert. Am Tag vor der Fastentherapie, im Regelfall der erste vollständige Tag des stationären Aufenthalts, erfolgte ein Entlastungstag. An diesem nahmen die Proband*innen salzarme, pflanzliche Nahrung mit etwa 1200 kcal zu sich (gekochter Reis und Obst/Gemüse). Weiterhin kam es am Entlastungstag zum Einsatz von darmentleerenden Methoden mittels der Einnahme von Glaubersalz oder Einläufen. Am darauffolgenden Tag begann das eigentliche Fasten bzw. eine modifizierte Form dessen. Der Fastenzeitraum wurde im Rahmen des ärztlichen Aufnahmegesprächs festgelegt und war von der individuellen Konstitution der Proband*innen sowie der Dauer des Aufenthalts abhängig, sollte aber im Idealfall 5 bis 12 Tage umfassen. Die modifizierten Fastenformen sind das Saft- oder Schleimfasten. Beim Saftfasten wurden morgens und abends jeweils ein Glas Obst- bzw. Gemüsesaft und mittags 150 ml Gemüsebrühe getrunken. Bei Proband*innen mit Magen- und/oder

Darmerkrankungen wurde auf das Schleimfasten zurückgegriffen, bei dem dreimal am Tag die Einnahme von 150 ml Hafer- oder Reisschleim erfolgt. Diesem kann bei Bedarf auch ein Esslöffel Leinöl oder Gemüsesaft hinzugegeben werden. Somit lag die maximale Energieaufnahme pro Tag bei allen Proband*innen an den Fastentagen unter 300 kcal. Eine ausreichende, kalorienfreie Flüssigkeitsaufnahme musste bei der richtigen Durchführung gewährleistet sein. Die Proband*innen waren dazu angehalten, eine tägliche Flüssigkeitsaufnahme von 2,5 bis 3 l mittels Wasser und ungesüßtem Tee umzusetzen. Früchte- und Hagebuttentee sollten aufgrund des erhöhten Säuregehalts vermieden werden, ebenso schwarzer und grüner Tee. Nach Abschluss des Fastens erfolgten zwei bis drei Kostaufbautage, an denen die Nahrungsaufnahme dem Entlastungstag ähnelte. Im Anschluss daran wurde wieder eine normokalorische Ernährung erreicht. Im gesamten Zeitraum der stationären Therapie waren Alkohol und Koffein nicht erlaubt. Während der Covid-19-Pandemie, von April 2020 bis zum Ende der Studie wurde die angewandte Intervention auf eine fasten-imitierende Diät umgestellt, bei der die Kalorienzufuhr auf ca. 600 kcal erhöht wurde und auch feste Nahrung wie Brei, Kartoffeln, gedünstetes Gemüse und Gemüsesuppen von den Proband*innen verzehrt wurde. Der Grund dafür lag in der unbekannteren Rolle des Fastens im Rahmen einer etwaigen immunologischen Reaktion auf SARS-CoV-2.

2.1.3 Studienablauf

Nach Aufnahme auf die Station und Anordnung der Fastentherapie durch die behandelnde Ärztin/ den behandelnden Arzt erfolgte der Einschluss der Proband*innen in die Studie, insofern die bereits beschriebenen Einschlusskriterien erfüllt und die entsprechende Einwilligungserklärung unterschrieben wurden. Für die Beobachtung des Krankheitsverlaufs wurde im Vorfeld mittels LimeSurvey ein Fragenkatalog erstellt, der verschiedene, noch näher zu beschreibende Fragebögen beinhaltete. Diese waren anteilig an die Hauptdiagnose angepasst, zum Teil erhielten die Proband*innen unabhängig von der Hauptdiagnose die gleichen Fragebögen. Die Befragungen erfolgten zu Beginn, also innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme (V0) und am Ende des stationären Aufenthalts bzw. nach Abschluss des letzten Fastentags (V1) in Form eines digitalen Fragebogens. Das Ausfüllen der Fragebögen erfolgte mittels eines Tablets oder eines auf der Station ausschließlich für die Studie eingerichteten PCs. Außerdem wurden die Laborparameter zum Lipidstatus, die standardmäßig während eines stationären Aufenthalts erhoben

wurden, mit in die Auswertung aufgenommen. Nach Abschluss der Behandlung wurden aus der ärztlichen und Pflegedokumentation Daten über die Schmerzmitteleinnahme, Blutdruck, Körpergewicht sowie aufgetretene Fastenbeschwerden und deren Behandlung zusammengestellt. Die Nachbefragungen erfolgten 3, 6 und 12 Monate nach Beendigung des stationären Aufenthalts (V2, V3, V4). Je nach Wunsch der Proband*innen erfolgte die Zusendung der Fragebögen postalisch oder per E-Mail mit einem individuellen Zugangscode. Zum Abbruch der Studie wäre es gekommen, wenn die Proband*innenrekrutierung über einen längeren Zeitraum stagniert hätte.

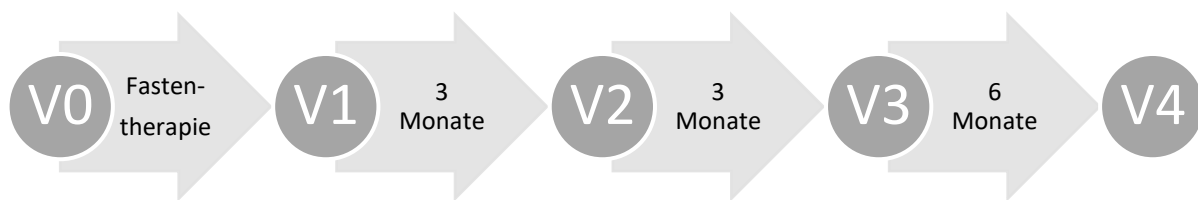


Abbildung 1. Zeitlicher Verlauf der Datenerhebung

2.2 Untersuchungsinstrumente und –verfahren

Das Ziel der Studie ist die Dokumentation und Auswertung der klinischen Effekte der stationären Fastentherapie. Dafür wurde ein Prä- und Postvergleich sowie Follow-Up-Untersuchungen, wie oben beschrieben vorgenommen. Für die wissenschaftliche Dokumentation wurde als primärer Endpunkt der Summenwert des FIQ festgelegt, welcher die Krankheitsaktivität des FMS misst. Innerhalb des FIQ findet sich eine einzelne Schmerzskala in Form einer NRS. Diese wurde zusätzlich separat ausgewertet. Als sekundäre Endpunkte wurden die Ergebnisse von Fragebögen zur Erfassung von Angst- und Depressionssymptomen (HADS), zum Wohlbefinden (WHO-5) sowie zur Erfassung der allgemeinen Selbstwirksamkeit (ASKU) und der Achtsamkeit (MAAS) erhoben. Außerdem wurden das Körpergewicht, Blutdruck, der Lipidstatus und die aufgetretenen Nebenwirkungen während der Fastentherapie sowie die Einnahme von Schmerzmedikamenten erfasst.

2.2.1 Soziodemografische Daten und andere Populationsmerkmale

Die Erfassung der soziodemografischen Daten erfolgte anhand von Fragen nach Geschlecht, Alter, Familienstand, Wohnsituation, höchstem Schulabschluss, Beruf,

Jahreseinkommen in Euro, Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Erkrankung in den letzten 12 Monaten und Inanspruchnahme einer psychotherapeutischen Behandlung aktuell oder in der Vergangenheit. Außerdem wurde erhoben, wie oft die Proband*innen bereits Patient*innen in der Klinik waren, wie oft sie in der Vergangenheit gefastet haben, ob sie mit naturheilkundlicher Behandlung vertraut sind und wie sie die Wirksamkeit der stationären Fastentherapie einschätzen.

2.2.2 Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

In den 1980er Jahren wurde der englischsprachige Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) an der Oregon Health & Science University entwickelt und im Jahr 1991 erstmals veröffentlicht (161). In den Jahren 1997 und 2002 wurde der Inhalt des Fragebogens geringfügig modifiziert (162). Der FIQ stellt ein Instrument zur Abbildung der Krankheitsaktivität und Wirksamkeit von Therapien bei FMS dar (161). In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen zur Messung von Ergebnissen in Studien verwendet, welche sich mit etwaigen Therapiemöglichkeiten des FMS beschäftigen und hat sich dabei als gut anwendbar erwiesen, um klinische Effekte darzustellen (162). Der FIQ in deutscher Sprache wurde im Jahr 2000 validiert und veröffentlicht (163). Der Fragebogen besteht aus zehn Hauptfragen, welche sich auf die vergangenen sieben Tage beziehen. Die erste Hauptfrage ist in zehn Punkte unterteilt, die verschiedene Alltagsaktivitäten abbilden. Diese zehn Unterpunkte sind Fragen, deren Antwortmöglichkeiten im Likert-Typ konzipiert sind („immer“, „meistens“, „gelegentlich“, „nie“). Die zweite und dritte Hauptfrage zielt auf das Wohlbefinden und die Arbeitsfähigkeit innerhalb der letzten Woche ab, wobei die Anzahl der Tage abgefragt wird, an denen sich die Patient*innen wohlfühlt haben sowie die Anzahl der Tage, an denen sie ihrer Arbeit bzw. Hausarbeit nicht nachgehen konnten. Die Hauptfragen vier bis zehn ermitteln mithilfe einer NRS von 0 bis 10 den Ausprägungsgrad einzelner Symptome (Schmerz, Müdigkeit, Steifigkeit, Angst, Depression). Dabei sollte der Wert gewählt werden, der den Zustand der gesamten vergangenen Woche am besten beschreibt (163, 164). Die maximal zu erreichende Punktzahl des FIQ, welche sich durch eine vorgegebene Rechnung ergibt, beträgt 100. Der Schweregrad des FMS kann anhand der Punktzahl beurteilt werden. Umso höher der Wert, desto stärker ist die Krankheitsaktivität und Symptomschwere. Dabei ist ein FIQ-Gesamtwert von 0 bis <39 als leicht, ≥ 39 bis <59 als mäßig und ≥ 59 bis 100 als schwer definiert. Eine 14-prozentige Änderung des FIQ-Gesamtwerts ist als klinisch

relevant anzusehen (165). In dieser Arbeit wurde die Angabe zu den subjektiven Schmerzen zusätzlich gesondert ausgewertet. Hier ist eine Verbesserung um einen Punkt als klinisch relevant anzusehen (166). Im stationären Setting ist die Beantwortung der Fragen zur Erledigung von Arbeit bzw. Hausarbeit nicht ausreichend möglich. Für einen solchen Fall besteht die Möglichkeit den FIQ unter Auslassung dieser Fragen in angepasster Weise zu berechnen, sodass sich trotz dessen ein Wert bis maximal 100 Punkte ergibt (162). In dieser Arbeit wurde die Befragung zu (Haus-)Arbeitsausführung für die Zeit des stationären Aufenthalts herausgenommen und die Berechnung des FIQ erfolgte entsprechend der Anleitung so, dass sich aufgrund der nötigen Vergleichbarkeit immer ein maximaler Gesamtscore von 100 ergibt (162).

2.2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS wurde von Zigmond und Snaith im Jahr 1983 veröffentlicht, um Angst- und Depressionszustände bei Patient*innen im Klinikum, außerhalb einer psychiatrischen Behandlung bzw. eines psychiatrisch bedingten Klinikaufenthalts zu erkennen (167, 168). Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass die HADS auch bei der Primärversorgung von Patient*innen und auf die Allgemeinbevölkerung angewendet werden kann (169). Die deutsche Version der HADS (HADS-D) ist zuletzt 2011 aktualisiert worden und stellt ein Screeninginstrument für Patient*innen mit körperlichen Erkrankungen dar (170). Die HADS ist eine Selbstbeurteilungsskala, welche die vergangenen sieben Tage vor der Befragung abbildet und aus insgesamt 14 Items besteht. Dabei beziehen sich sieben Items auf Angstsymptome und sieben Items auf Depressionssymptome (z.B: „Ich fühle mich angespannt.“ „Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.“ „Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.“ „Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.“). Die Antwortmöglichkeiten sind vierstufig angelegt und fragen, je nach Formulierung der Frage, die Häufigkeit oder Ausprägung von Symptomen oder die Stärke von Verhaltensänderungen ab (168, 171). Zur Auswertung der HADS werden die Punkte jedes Items addiert. Eine Bewertung erfolgt separat für die beiden Subskalen (Angst- und Depressionssymptome), wobei ein Wert unter 7 je Subskala als sicher unauffällig gilt. Werte von 8 bis 10 je Subskala gelten als grenzwertig, Werte von 11 bis 14 deuten auf eine schwere Symptomatik, von 15 bis 21 auf eine sehr schwere Symptomatik hin (172).

2.2.4 WHO-Five Well-Being Index (WHO-5)

Der WHO-5 ist eine validierte und weit verbreitete Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung des psychischen Wohlbefindens bei Jugendlichen und Erwachsenen (173). Wohlbefinden meint einen Zustand, in dem man sich selbst, andere und die eigenen Lebensumstände positiv wahrnehmen kann. Subjektives Wohlbefinden ergibt sich dabei aus Vergleichen, welche einordnen, inwieweit Bedürfnisse, Bewertungsmaßstäbe und individuelle Einstellungen erfüllt werden (174). Im medizinischen Kontext gleichen sich die theoretischen Konzepte von Wohlbefinden und gesundheitsbezogener Lebensqualität so sehr, dass sie in der Regel synonym verwendet werden (175, 176). In dieser Arbeit werden diese Begrifflichkeiten ebenfalls gleichgesetzt. Die Anwendbarkeit des WHO-5 in unterschiedlichen Kontexten wurde in mehreren Studien beschrieben (176-179). Der Fragebogen ist eindimensional und besteht aus fünf Fragen, welche das Wohlbefinden in den zurückliegenden zwei Wochen überprüfen. Die Antwortmöglichkeiten sind in einer sechsstufigen Likert-Skala konzipiert (von 0 = "Zu keinem Zeitpunkt" bis 5 = "Die ganze Zeit") und erfragen die Häufigkeit emotionaler Zustände, wobei sämtliche Items positiv formuliert sind (180). Die Summe der Itemwerte wird gebildet, woraus sich ein Wert zwischen 0 und 25 ergibt. Umso geringer der Wert desto schlechter wird das subjektive Wohlbefinden der Patient*innen eingeschätzt. Ein Wert unter 13 kann auf eine Depression hindeuten und sollte weiter abgeklärt werden (181). Der große Vorteil des WHO-5 ist die Bearbeitungszeit von etwa zwei Minuten und dass dieser nicht nur die Abwesenheit von Depressionssymptomen abbildet, sondern auch das Maß an Wohlbefinden (182). In der hier ausgewerteten Studie befanden sich die Proband*innen unterschiedlich lange in stationärer Therapie. Sollte der stationäre Aufenthalt weniger als zwei Wochen ange dauert haben, wurden die Proband*innen bei der Endbefragung (V1) dazu angehalten, die Beantwortung des WHO-5 auf die Zeit des stationären Aufenthalts zu beziehen.

2.2.5 Mindful Attention and Awareness Scale (MAAS)

Zur Erfassung der selbsteingeschätzten Achtsamkeit der Proband*innen wurde die MAAS verwendet. Achtsamkeit bezeichnet eine nicht wertende Haltung gegenüber gegenwärtigen Momenten, um wahrzunehmen, was in jedem Augenblick geschieht. In diesem Bewusstseinszustand nimmt man eine rein beobachtende Haltung ein (183, 184). Somit ist Achtsamkeit dadurch gekennzeichnet, dass sie absichtsvoll, auf den

gegenwärtigen Moment bezogen und nicht wertend ist. Sie kann dadurch einen gesundheitsfördernden Umgang mit Gedanken, Gefühlen und Handlungstendenzen begünstigen (185). Achtsamkeitsbasierte Interventionen, wie achtsamkeitsbasierte Stressreduktion können bei chronischen Schmerzerkrankungen die Funktionsfähigkeit der Patient*innen verbessern und Schmerzen lindern sowie Stress, Angstzustände und Depressionen reduzieren (186, 187). Die MAAS besteht aus 15 selbstbezogenen Aussagen zu alltäglichen Erlebnissen, die mittels einer Häufigkeitsskala von 1 („Fast Immer“) bis 6 („Fast nie“) abfragen, wie oft die geschilderten Erlebnisse bei den Proband*innen vorkommen (z.B. „Ich finde es schwierig, auf das konzentriert zu bleiben, was im gegenwärtigen Augenblick passiert.“ „Ich neige dazu, Gefühle körperlicher Anspannung oder Unwohlsein nicht wahrzunehmen, bis sie meine Aufmerksamkeit vollständig in Anspruch nehmen.“ „Ich hetze durch Aktivitäten, ohne wirklich aufmerksam für sie zu sein.“ „Ich merke, wie ich Dinge tue, ohne auf sie zu achten.“) (188). Hohe Werte sprechen für eine hohe Achtsamkeit der Proband*innen (185, 188).

2.2.6 Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzskala (ASKU)

Von Selbstwirksamkeit spricht man, wenn Menschen das Gefühl haben, in der Lage zu sein, ihre Kompetenzen einzuschätzen und Handlungen erfolgreich zu planen sowie durchzuführen, um ein spezifisches Ziel zu erreichen bzw. herausfordernde Situationen zu bewältigen (189, 190). Somit kann eine hohe Selbstwirksamkeit die Bewältigung von Krankheiten maßgeblich beeinflussen und mit einer besseren Prognose, der Verbesserung von Symptomen sowie einem höheren Wohlbefinden assoziiert sein (190-193). Bei chronischen Schmerzen kann eine hohe Selbstwirksamkeit mit effizienten Copingstrategien einhergehen (194, 195). Zur Erfassung dieser wurde bei den Proband*innen die ASKU erhoben, welche 2012 veröffentlicht wurde. Die Grundlage der Entwicklung dieser Kurzskala stellte die Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung von Jerusalem und Schwarzer dar (196). Die ASKU ermöglicht eine reliable und valide Messung der Selbstwirksamkeit bzw. Selbstwirksamkeitserwartungen von Patient*innen (189). Sie besteht aus drei Items. Diese erfassen, wie die Patient*innen ihre eigenen Fähigkeiten hinsichtlich der Bewältigung von Problemen und Schwierigkeiten im Leben einschätzen. („In schwierigen Situationen kann ich mich auf meine Fähigkeiten verlassen.“ „Die meisten Probleme kann ich aus eigener Kraft gut meistern.“ „Auch anstrengende und

komplizierte Aufgaben kann ich in der Regel gut lösen.“) (197). Die Einstufung der Antworten ist in 5 Auswahlmöglichkeiten vom Likert-Typ unterteilt (von „trifft gar nicht zu“ bis „trifft voll und ganz zu“). Für die Auswertung wird aus der Summe der Einzelantworten ein Mittelwert gebildet, wobei hohe Werte für eine gute Selbstwirksamkeit sprechen (189).

2.2.7 Weitere erhobene Parameter

Neben den oben genannten Fragebögen wurden außerdem Körpergewicht, Blutdruck, der Lipidstatus (Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride), die Einnahme von Schmerzmedikamenten sowie die aufgetretenen Nebenwirkungen der Fastentherapie retrospektiv mittels Durchsicht der Krankenunterlagen erfasst. Da die Proband*innen am Aufnahmetag nicht sicher nüchtern waren, wurden die Werte des ersten vollstationären Tags als Baseline für die Auswertung des Körpergewichts, des Blutdrucks und des Lipidstatus verwendet. Die Messungen erfolgten morgens vor dem Frühstück im Beisein des Pflegepersonals mittels baugleicher Waagen bzw. Blutdruckmessgeräte desselben Herstellers. Die Blutentnahmen erfolgten ebenfalls morgens durch ärztliches Personal. Zur Erhebung der Nebenwirkungen wurden die bekannten und am häufigsten auftretenden Fastenbeschwerden (leichte bis moderate Kopfschmerzen, starke Kopfschmerzen / Migräne, Stimmungsschwankungen, Übelkeit, Hungergefühl, Magen-Darm-Beschwerden und andere) in einem ausgehändigten Fragebogen erfasst (62, 67). Zusätzlich zu dieser Erhebung erfolgte die retrospektive Auswertung der Krankenunterlagen der Proband*innen, da aufgetretene Fastenbeschwerden pflegerischerseits ebenfalls dokumentiert wurden. Die Erhebung eingenommener Schmerzmedikamente erfolgte anhand einer Aufteilung in einzelne Kategorien. Erfasst wurden die Einnahme von Opioiden, NSAR (wie Ibuprofen, Diclofenac, Coxibe, Paracetamol, Metamizol), Antikonvulsiva sowie analgetischer Phytotherapeutika. Es wurde eine Skala erstellt, um zu erfassen, wie sich die Dosierung im Verlauf der Beobachtung entwickelte. Dabei wurde dokumentiert, ob die Medikation abgesetzt (-2), reduziert (-1), von täglicher Einnahme zu Bedarfsmedikation umgestellt (-0,5) oder nicht wesentlich verändert wurde (0) oder auch neue Medikamente eingenommen wurden bzw. die Dosis bereits eingenommener Medikamente um das 1,5- bzw. 2,5-fache (+1) oder mind. das 3-fache (+2) gesteigert wurde.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurde das Statistikprogramm SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY, USA, Version 27) verwendet. Sämtliche Daten wurden in anonymisierter Form mit dem Online-Umfrage-Programm LimeSurvey erhoben und für die Auswertung mit dem Programm Microsoft Excel weiterverarbeitet. Für alle Tests wurde ein statistisches Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ gewählt. Aufgrund des explorativen Designs der Studie werden hier alle Testergebnisse nach Döring & Bortz als „signifikant auf Probe“ interpretiert (198). Die statistische Auswertung der Daten wurde zur genaueren Analyse der zu überprüfenden Hypothesen in zwei Methoden vorgenommen. Zur Beschreibung der Stichprobe und Auswertung dieser wurden die soziodemografischen Werte mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Dabei beziehen sich die Angaben auf die zum Zeitpunkt V0 eingeschlossenen Proband*innen. Die Altersverteilung wurde in vier Gruppen (18-35 Jahre, 36-50 Jahre, 51-65 Jahre, 66-80 Jahre) unterteilt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet. Die weiteren Daten (Geschlecht, Familienstand, Wohnsituation, Schulabschluss, berufliche Situation und Jahresbruttoeinkommen in Euro etc.) sind nominalskaliert und werden aus diesem Grund in prozentualer und absoluter Häufigkeitsverteilung beschrieben. Die Auswertung der einzelnen Fragebögen und der weiteren gesundheitsbezogenen Parameter (Körpergewicht, Blutdruck, Lipidstatus, Einnahme von Schmerzmedikamenten) im zeitlichen Verlauf (V0 bis V4) wurden mittels interferenzstatistischer Untersuchung vorgenommen. Dazu wurden einzelne, paarweise t-Tests durchgeführt, um die Baseline (V0) mit den nachfolgenden Visiten (V1, V2, V3, V4) zu vergleichen. Zur Darstellung der Ergebnisse werden neben T- und p-Werten auch die Effektstärken (Cohens d) angegeben. Bei diesen ist von einem geringen Effekt auszugehen, wenn d zwischen 0,2 und 0,5 liegt, von einem mittleren Effekt, wenn d zwischen 0,5 und 0,8 liegt und von einem starken Effekt, wenn d über 0,8 liegt. Unter 0,2 gelten die Effektstärken als vernachlässigbar gering (199). Die Werte sämtlicher ausgewerteter Fragebögen sowie der gesundheitsbezogenen Daten sind intervallskaliert und die Normalverteilung ist bei der Stichprobengröße von $n=176$ anzunehmen. Dies ist auf die zentrale Grenzwerttheorie zurückzuführen, welche besagt, dass eine Normalverteilung ab einer Stichprobengröße von $n > 30$ angenommen werden kann (198). Wie in explorativen Studien üblich, wurde keine α -Korrektur für Mehrfachtests durchgeführt. Zur Einschätzung, ob den Follow-Up-Befragungen eher Proband*innen nachgekommen sind, die besonders

stark von der stationären Therapie profitiert haben, wurde die gesamte Stichprobe anhand der Veränderungen von V0 zu V1 in high-, medium- und low-gainer unterteilt. Daraufhin wurde in den weiteren Visiten überprüft, ob eine dieser Gruppen über- oder unterrepräsentiert war.

2.3.1 Fallzahlplanung und Stichprobengewinnung

Anhand der Erfahrungen über Aufnahmen und Anwendung der Fastentherapie wurde erwartet, dass innerhalb der 3 Jahre des Studienverlaufs 125 Patient*innen mit FMS stationär aufgenommen werden, denen eine Fastentherapie verordnet wird. Anhand dessen wurde geschätzt, dass etwa 110 dieser Patient*innen einer Studienteilnahme zustimmen würden. In einem Prä-Post-Vergleich unter Verwendung des t-Tests und der Standardparameter $\alpha=0,05$ (unkorrigiert) und $\beta=0,20$ (entsprechend einer Trennschärfe von 80 %) zeigte sich, dass eine Anzahl von 110 Proband*innen ausreichen wird, um sämtliche großen und mittleren Effekte mit einer minimalen Effektstärke von Cohens $d \geq 0,23$ zu erkennen.

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemografische Daten und andere Populationsmerkmale

Die soziodemografischen Daten beziehen sich auf alle zu Beginn der stationären Therapie eingeschlossenen Proband*innen und beschreiben somit eine Stichprobengröße von $n=176$. Es handelte sich um 168 Frauen und 8 Männer. Das Alter der Proband*innen erstreckte sich von 18 bis 80 Jahre, mit einem Median von 54,2 Jahren ($SD \pm 9,8$). Dies sowie die Verteilung von Familienstand, Wohnsituation, höchstem Schulabschluss, Beruf und Jahreseinkommen in Euro finden sich in Tabelle 1. Angegeben sind die absoluten und prozentualen Häufigkeiten. Es handelte sich bei den Proband*innen überwiegend um verheiratete Personen, die mit dem/der Partner*in und/oder Kindern in einem Haushalt leben, einen höheren Schulabschluss haben und sich in einem Angestelltenverhältnis befinden oder pensioniert waren. Das Jahreseinkommen der Proband*innen belief sich überwiegend bis 40.000€/Jahr.

In Tabelle 2 finden sich weitere zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhobene Daten. Diese bilden Aussagen zur Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Erkrankung in den letzten 12 Monaten sowie die Inanspruchnahme einer psychotherapeutischen Behandlung aktuell oder in der Vergangenheit ab. Ebenso werden die

Erwartungshaltung und Erfahrungen bezüglich der stationären Behandlung, subjektive Einschätzungen des Gesundheitszustands sowie die aktuelle Einnahme bestimmter Medikamente dargestellt.

Tabelle 1. Absolute und prozentuale Angaben der soziodemografischen Daten der Proband*innen.

	Häufigkeit [n]	Häufigkeit [%]
Geschlecht		
Frauen	168	95,5
Männer	8	4,5
Alter in Jahren (M±SD: 54,2 (±9,8))		
18-35	7	4,0
36-50	40	22,7
51-65	116	65,9
66-80	13	7,4
Familienstand		
Ledig	30	17,0
Verheiratet	107	60,8
Getrennt lebend	6	3,4
Geschieden	24	13,6
Verwitwet	7	4,0
Sonstiges	2	1,1
Wohnsituation		
Allein	43	24,4
Mit Partner*in	82	46,6
Single mit Kind(ern)	13	7,4
Mit Partner*in und Kind(ern)	36	20,5
Sonstiges	2	1,2
Höchster Schulabschluss		
Grundschule	8	4,5
Sekundarschule	91	51,7
Fachabitur/Abitur	22	12,5
abgeschlossenes (Fach-)Hochschulstudium	51	29,0
Sonstiges	4	2,3
Berufliche Situation		
Selbstständig	7	4,0
Beamte*r	3	1,7
Angestellte*r	83	47,2
Arbeiter*in	6	3,4
Hausfrau/-mann	9	5,1
Arbeitslos	13	7,4
Rentner*in/Pensionär*in	28	15,9
Erwerbs-/Berufsunfähigkeitsrente	20	11,4
Student*in	2	1,1
Sonstiges	5	2,8
Jahresbruttoeinkommen in Euro		
< 20 000 Euro	87	49,4
20 000 - 40 000	58	33,0
40 000 - 60 000	25	14,2
60 000 - 80 000	4	2,3
> 80 000	2	1,1

Tabelle 2. Absolute und prozentuale Angaben der zusätzlich erhobenen Daten zum Aufnahmezeitpunkt (V0).

	Häufigkeit [n]	Häufigkeit [%]
Arbeitsunfähigkeit in den letzten 12 Monaten aufgrund des FMS		
Bis zu 3 Monaten	71	40,3
3 – 6 Monate	45	25,6
6 Monate und länger	12	6,8
Nein	48	27,3
Subjektiver körperlicher Gesundheitszustand in den letzten 2 Wochen		
Nicht beeinträchtigt	0	0
Leicht beeinträchtigt	6	3,4
Mittelmäßig beeinträchtigt	98	55,7
Stark beeinträchtigt	72	40,9
Subjektiver seelischer Gesundheitszustand in den letzten 2 Wochen		
Nicht beeinträchtigt	10	5,7
Leicht beeinträchtigt	44	25,0
Mittelmäßig beeinträchtigt	87	49,4
Stark beeinträchtigt	35	19,9
Psychotherapie		
Noch nie	34	19,3
In der Vergangenheit	90	51,1
Zurzeit in Behandlung	52	29,5
Vertrautheit mit naturheilkundlicher Behandlung		
Ja	118	67,0
Nein	58	33,0
Klinikaufenthalt		
Zum ersten Mal	102	58,0
Zum zweiten Mal	38	10,2
Zum dritten Mal	18	10,2
Zum vierten Mal	18	10,2
Fasten in der Vergangenheit		
Nie	88	50,0
Einmal	30	17,0
Zweimal	22	12,5
Dreimal	15	8,5
viermal	6	3,4
Fünfmal und mehr	15	8,5
Medikamente		
Opiate	6	3,4
Andere Schmerzmittel	161	92,5
Antikonvulsiva	1	0,5
Pflanzliche Medikamente	39	2,3
	M±SD (NRS 0 - 10)	
Beeinträchtigung durch FMS im Alltag	6,7 (±1,3)	
Einschätzung der Wirksamkeit der Therapie	6,0 (±2,0)	

3.2 Ergebnisse der eingesetzten Untersuchungsinstrumente und -verfahren

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verwendeten Fragebögen, der physiologischen Parameter sowie der Medikamente dargestellt. Die Fragebögen sowie die weiteren Parameter finden sich jeweils in einzelnen Diagrammen, welche die verschiedenen Messzeitpunkte abbilden:

- V0 = Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme/vor Therapiebeginn
- V1 = Am Ende des stationären Aufenthalts/ Nach Beendigung der Therapie
- V2 = 3 Monate nach Beendigung der Therapie
- V3 = 6 Monate nach Beendigung der Therapie
- V4 = 12 Monate nach Beendigung der Therapie

Eingangs finden sich die Fragebögen, welche Krankheitsaktivität und Symptome abbilden (FIQ inklusive der subjektiv empfundenen Schmerzen, HADS). Darauf folgen die Fragebögen, welche Einflussfaktoren abbilden, die mit der Stärke der FMS-Symptomatik assoziiert sind (WHO-5, MAAS, ASKU). Im Anschluss werden Blutdruck, Körpergewicht und der Lipidstatus, die Veränderungen der Schmerzmedikation und die aufgetreten Nebenwirkungen dargestellt. Eine tabellarische Beschreibung der Ergebnisse (Tabellen 3, 4, 5 und 6) wird den Darstellungen in Balkendiagrammen vorangestellt. Aufgrund eines anfänglichen technischen Fehlers des Umfrageprogramms wurde der FIQ in den ersten Monaten nicht von allen Proband*innen vollständig ausgefüllt. Infolgedessen weisen die subjektiv empfundenen Schmerzen und der Gesamt-FIQ eine unterschiedliche Anzahl auf (siehe *n* in Tabelle 3). Die angewandten Signifikanztestungen sind, wie bereits erwähnt, aufgrund des explorativen Studiendesigns als rein probatorisch einzuordnen.

Tabelle 3. Ergebnisse der ausgewerteten Fragebögen. Auf der linken Seite sind die Werte der einzelnen Visiten beschrieben. Rechtsseitig finden sich die Differenzen zwischen der jeweiligen Visite und V0 (Baseline). Differenzen und Teststatistiken sind nur für vollständige Fälle ausgewertet. M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, n=Teilnehmeranzahl, T=Teststatistik, p=p-Wert, d=Effektstärke (Cohens d).

Parameter	Visite	M	SD	n	Differenzen				
					M	SD	T	p	d
FIQ - Gesamt	V0	58,1	12,3	176					
	V1	44,6	15,5	121	-13,7	13,9	10,8	<0,0001	1,02
	V2	49,2	15,5	85	-8	14,2	5,2	<0,0001	0,58
	V3	51,8	15,2	77	-5,1	15,8	2,8	0,0067	0,36
	V4	50,9	15,1	63	-4,6	14,4	2,5	0,0152	0,33
FIQ - Schmerz	V0	6,8	2,1	176					
	V1	5,8	2,6	138	-1,1	2,5	5,3	<0,0001	0,49
	V2	5,7	2,5	101	-1	2,4	4,3	<0,0001	0,47
	V3	5,9	2,5	91	-0,7	2,4	2,8	0,0072	0,31
	V4	6,1	2,2	72	-0,6	2,1	2,4	0,0186	0,29
HADS - Depression	V0	13	4,1	176					
	V1	10,2	3,8	142	-2,7	3,0	10,7	<0,0001	0,68
	V2	12,1	4,1	101	-0,8	3,7	2,2	0,0338	0,2
	V3	12,6	4,2	91	0	4,0	0,1	0,9588	0,01
	V4	12,3	4,1	72	-0,2	4,4	0,3	0,7481	0,04
HADS - Angst	V0	12,9	4,0	176					
	V1	10	3,9	142	-2,9	3,5	9,8	<0,0001	0,73
	V2	12	4,1	101	-1	3,2	3,0	0,003	0,23
	V3	11,8	4,1	91	-0,8	3,1	2,5	0,0141	0,2
	V4	11,9	4,2	72	-1	3,8	2,3	0,0231	0,25
WHO5	V0	7,3	4,2	176					
	V1	12,5	5,1	142	5	4,9	12,3	<0,0001	1,08
	V2	11,1	5,3	101	3,6	5,5	6,7	<0,0001	0,75
	V3	10,5	5,3	91	2,5	5,9	4,1	0,0001	0,51
	V4	10,8	5,1	72	2,6	5,2	4,1	0,0001	0,53
MAAS	V0	3,4	0,9	176					
	V1	3,7	0,9	142	0,3	0,7	5,5	<0,0001	0,38
	V2	3,4	0,9	101	0	0,8	0,6	0,5825	0,05
	V3	3,4	0,9	91	0	0,8	0,4	0,7184	0,04
	V4	3,5	0,9	72	0	0,8	0,04	0,966	0
ASKU	V0	3,7	0,7	176					
	V1	3,8	0,6	142	0,1	0,6	1,8	0,0746	0,13
	V2	3,5	0,9	101	-0,2	0,9	2,8	0,0057	0,31
	V3	3,4	0,9	91	-0,4	0,9	4,5	<0,0001	0,52
	V4	3,5	0,9	72	-0,3	0,8	2,7	0,0083	0,32

Tabelle 4. Ergebnisse von Körpergewicht, Blutdruck und des Lipidstatus. Auf der linken Seite sind die Werte vor und nach der Therapie beschrieben. Rechtsseitig finden sich die entsprechenden Differenzen. Differenzen und Teststatistiken sind nur für vollständige Fälle ausgewertet. M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, n=Teilnehmeranzahl, T=Teststatistik, p=p-Wert, d=Effektstärke (Cohens d).

Parameter	Visite	M	SD	n	Differenzen				
					M	SD	T	p	d
Körpergewicht in kg	Tag 1	81,9	17,6	161					
	V1	78,5	16,6	161	-3,5	2,0	22,4	<0,0001	0,2
Blutdruck (systolisch)	V0	126,3	14,6	161					
	V1	119,6	15,9	161	-6,7	17,3	4,9	<0,0001	0,44
Blutdruck (diastolisch)	V0	77,9	9,3	161					
	V1	74,3	8,8	161	-3,7	9,9	4,7	<0,0001	0,4
Cholesterin (mg/dl)	V0	237,2	43,8	102					
	V1	202	50,1	79	-36,9	35,3	9,2	<0,0001	0,81
LDL (mg/dl)	V0	150,9	38,4	97					
	V1	133	41,5	70	-20,5	30,1	5,7	<0,0001	0,53
HDL (mg/dl)	V0	62,6	13,3	97					
	V1	52,2	12,2	70	-11,7	8,6	11,4	<0,0001	0,91
Triglyceride (mg/dl)	V0	119,6	51,3	102					
	V1	106,5	26,5	78	-11,5	42,3	2,4	0,0194	0,28

Tabelle 5. Ergebnisse der Erhebung der Nebenwirkungen. Links finden sich die Angaben aus den Fragebögen. Rechts die retrospektiv erhobenen Nebenwirkungen. n=Teilnehmeranzahl.

Nebenwirkung	In Fragebogen angegeben n (%)	Dem Personal gemeldet n (%)
Kopfschmerzen	88 (62,0)	69 (55,6)
Migräne / starke Kopfschmerzen	19 (13,4)	4 (3,6)
Stimmungsschwankungen	42 (29,6)	7 (5,1)
Übelkeit	31 (21,8)	23 (19,8)
Hungergefühl	50 (35,2)	12 (10,6)
Magen-Darm-Beschwerden	21 (14,8)	2 (1,4)
andere	50 (35,2)	99 (71,7)

Tabelle 6. Veränderungen der Schmerzmedikamenteneinnahme im Rahmen des stationären Aufenthalts des Aufenthalts in Bezug auf Opioide, NSAR, Antikonvulsiva und Phytotherapeutika. -2=Medikation wurde abgesetzt, -1=Dosierung war reduziert, -0,5=Wechsel von der täglichen Einnahme zu Bedarfsmediation, 0=keine nennenswerte Dosierungsänderung, 1=neue Medikation oder 1,5- bis 2,5-fache Dosiserhöhung, 1,5=neues Therapeutikum (auch als Bedarf), +2=mindestens 3-fache Medikamentensteigerung oder zwei neue tägliche Mittel.

Schmerzmedikamente	-2	-1	-0,5	0	1	2
Opioide	0	2	0	3	0	1
NSAR	8	31	1	112	0	9
Antikonvulsiva	0	1	0	0	0	0
Phytotherapeutika	1	0	1	1	20	16

3.2.1 Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Der FIQ-Gesamtwert und die subjektiv empfundenen Schmerzen (vgl. *Tabelle 3*) werden in *Abbildung 2* dargestellt. Die Gesamtwerte reduzierten sich von V0 zu V1 von $M=58,1$ ($\pm 12,3$) auf $M=44,6$ ($\pm 15,5$) bei einem möglichen Wert von 0 – 100 (entsprechend einem Abfall um $13,7$ ($\pm 13,9$) bzw. $23,2$ %, $T=10,8$, $p<0,0001$), was einem starken Effekt entspricht ($d=1,02$). Die Werte stiegen in den Nachbefragungen wieder an und die Differenz gegenüber der Baseline stellte sich bei V2 noch mit einem mittleren Effekt dar ($d=0,58$, Abfall um 8 ($\pm 14,2$) bzw. $15,3$ %, $T=5,2$, $p<0,0001$). Bei V3 und V4 zeigte sich noch ein geringer Effekt bei den Differenzen gegenüber der Baseline ($d=0,36$ bzw. $d=0,33$). Die subjektiv wahrgenommenen Schmerzen werden innerhalb des FIQ anhand einer NRS (0 – 10) abgefragt. Von V0 zu V1 zeigte sich eine Verringerung von $M=6,8$ ($\pm 2,1$) auf $M=5,8$ ($\pm 2,6$) (Abfall um $1,1$ ($\pm 2,5$), $T=5,3$, $p<0,0001$) und zu V2 eine Verringerung auf $M=5,7$ ($\pm 2,5$) (Abfall um $1,0$ ($\pm 2,4$), $T=4,3$, $p<0,0001$). Die Effektstärken bewegten sich dabei jeweils im geringen Bereich ($d=0,49$ bzw. $d=0,47$). Bei der V3 und V4 stiegen die Werte erneut an (V3: $M=5,9$ ($\pm 2,5$), V4: $M=6,2$ ($\pm 2,2$)). Die Baseline-Werte wurden jedoch nicht erreicht. Die Differenz zur Baseline zeigte bei V3 und V4 ebenfalls noch einen geringen Effekt ($d=0,31$ bzw. $d=0,29$).

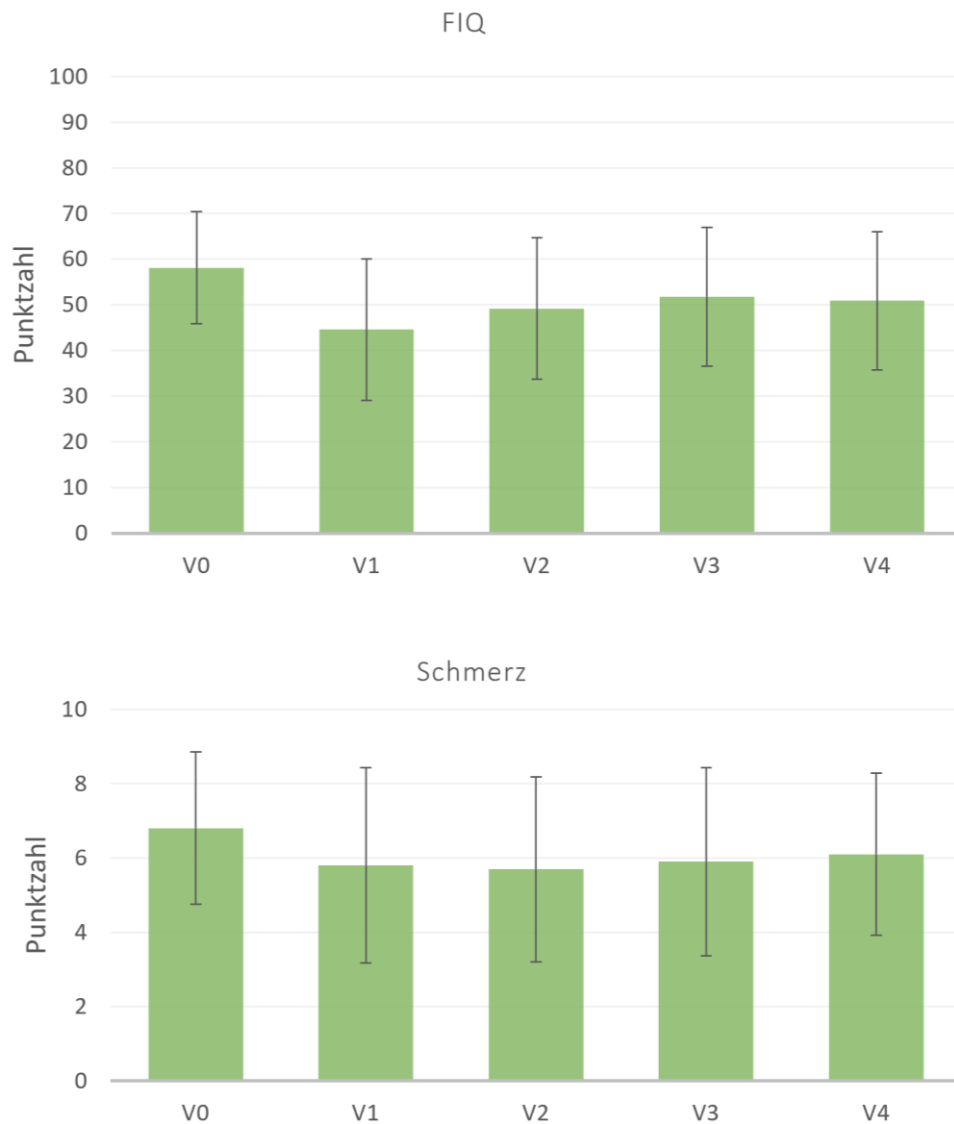


Abbildung 2. Ergebnisse (MW und SD) des gesamten FIQ Fragebogens sowie der subjektiv empfundenen Schmerzen über den gesamten Beobachtungszeitraum.

3.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

In Abbildung 3 finden sich die Daten für die Angst- und Depressionssymptome, gemessen an der HADS. Die Depressionssymptome verringerten sich von V0 zu V1 im Bereich einer mittleren Effektstärke ($M=13 (\pm 4,1)$ auf $M=10,2 (\pm 3,8)$, ($T=10,7$, $p<0,0001$, $d=0,68$)) und stiegen in den folgenden Visiten wieder an, so dass sich bis V4 Veränderungen mit geringen (V2: $d=0,2$) bis lediglich zu vernachlässigenden Effektstärken gegenüber der Baseline fanden. Die Angstsymptome verringerten sich ebenfalls von V0 zu V1 mit einer mittleren Effektstärke ($M=12,9 (\pm 4,0)$ zu $M=10 (\pm 3,9)$, ($T=9,8$, $p<0,0001$, $d=0,73$)). Auch hier stiegen die Werte in den folgenden Visiten

erneut an, konnten jedoch bis V4 Verringerungen mit geringen Effektstärken gegenüber der Baseline verzeichnen ($d \geq 0,2$). (vgl. Tabelle 3)

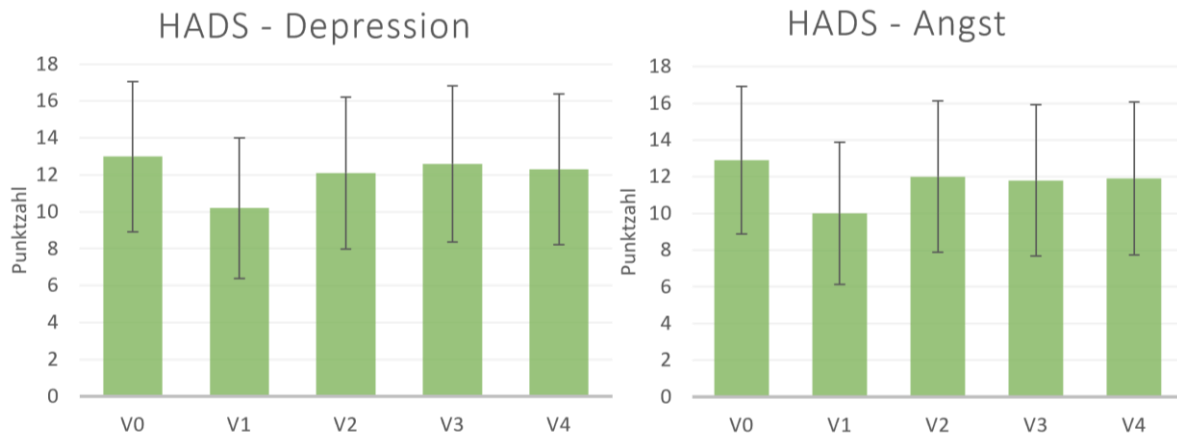


Abbildung 3. Ergebnisse der HADS über den gesamten Beobachtungszeitraum.

3.2.3 WHO-Five Well-Being Index (WHO-5)

Die anhand des WHO-5 gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität findet sich in Abbildung 4 und steigerte sich von V0 zu V1 von $M=7,3 (\pm 4,2)$ auf $M=12,5 (\pm 5,1)$ ($T=9,3$, $p<0,0001$) mit einer großen Effektstärke ($d=1,08$). In den folgenden Visiten blieben die Werte bis V4 auf höherem Niveau (V4: $M=10,8 (\pm 5,1)$), hier noch mit mittleren Effektstärken ($d > 0,5$) gegenüber der Baseline. (vgl. Tabelle 3)

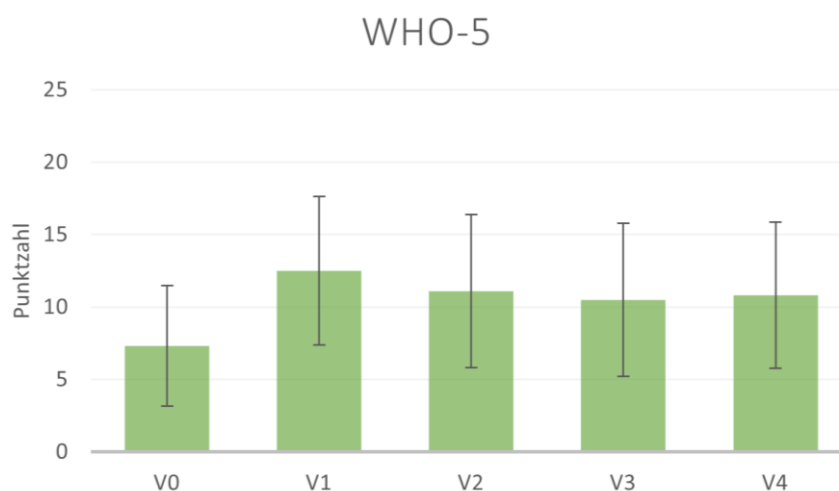


Abbildung 4. Ergebnisse des WHO-5 über den gesamten Beobachtungszeitraum.

3.2.4 Mindful Attention and Awareness Scale (MAAS)

Die Werte der MAAS stiegen von V0 zu V1 mit einer geringen Effektstärke ($M=3,4$ ($\pm 0,9$) auf $M=3,7$ ($\pm 0,9$), ($T=5,5$, $p<0,0001$, $d=0,38$)), glichen sich in den folgenden Visiten jedoch wieder dem Baseline-Wert an. (vgl. *Abbildung 5; Tabelle 3*)

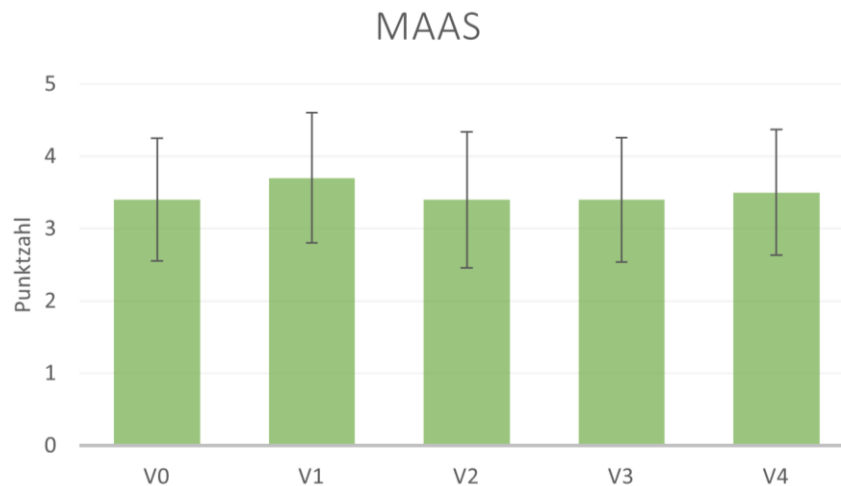


Abbildung 5. Ergebnisse der MAAS über den gesamten Beobachtungszeitraum.

3.2.5 Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzskala (ASKU)

Die ASKU zeigte von V0 zur V1 keine nennenswerten Veränderungen von $M=3,7$ ($\pm 0,7$) zu $M=3,8$ ($\pm 0,6$) ($T=1,8$, $p=0,0746$, $d=0,13$). In V2 ($M=3,5$ ($\pm 0,9$)) sanken die Werte ab und blieben bei V3 ($M=3,4$ ($\pm 0,9$)) und V4 ($M=3,5$ ($\pm 0,9$)) auf einem gleichbleibenden Niveau, dabei jeweils mit einer geringen bis mittleren Effektstärke. Die Werte befanden sich jeweils unterhalb des Baseline-Niveaus. (vgl. *Abbildung 6; Tabelle 3*)

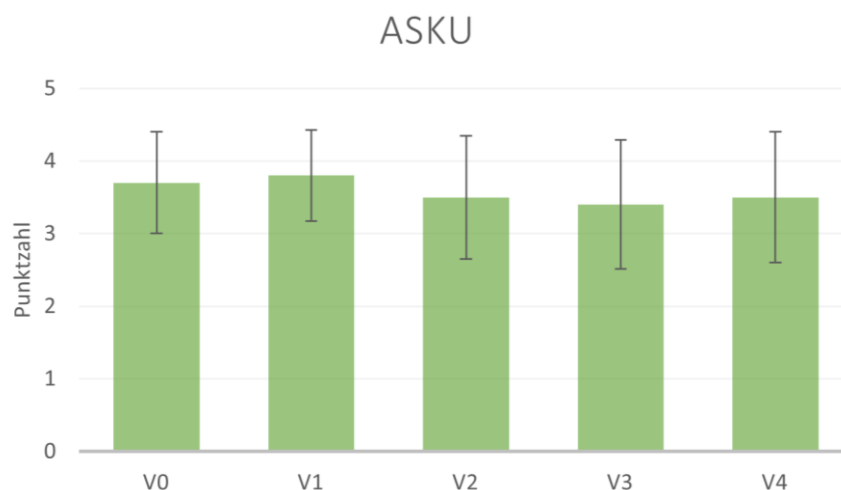


Abbildung 6. Ergebnisse der ASKU über den gesamten Beobachtungszeitraum.

3.2.6 Weitere erhobene Parameter

Die Werte von Körpergewicht, Blutdruck und Lipidstatus finden sich in Tabelle 4. Es zeigte sich ein Gewichtsverlust von 3,5 ($\pm 2,0$) kg ($T=22,4$, $p<0,0001$) mit einer geringen Effektstärke ($d=0,2$) (vgl. *Abbildung 7a*). Die stationäre Therapie ging auch mit einem Abfall des systolischen ($-6,7$ ($\pm 17,3$) mmHg, $T=4,9$, $p<0,0001$) sowie diastolischen ($-3,7$ ($\pm 9,9$) mmHg, $T=4,7$, $p<0,0001$) Blutdrucks einher, jeweils mit einer geringen Effektstärke ($d=0,4$; $d=0,44$) (vgl. *Abbildung 7b*). Die Fastendauer (vgl. *Abbildung 7c*) erstreckte sich von 3 bis über 12 (max. 14) Tage und betrug im Mittel 7,7 ($\pm 1,7$) Tage. Der Cholesterinspiegel verringerte sich um 36,9 ($\pm 35,3$) mg/dl ($T=9,2$, $p<0,0001$) mit einer großen Effektstärke ($d=0,81$). LDL verringerte sich um 20,5 ($\pm 30,1$) mg/dl ($T=5,7$, $p<0,0001$) mit einer mittleren Effektstärke ($d=0,53$). HDL verringerte sich um 11,7 ($\pm 8,6$) mg/dl ($T=11,4$, $p<0,0001$) mit einer großen Effektstärke ($d=0,91$). Die Triglyceride verringerten sich um 11,5 ($\pm 42,3$) mg/dl ($T=2,4$, $p=0,0194$) mit einer geringen Effektstärke ($d=0,28$). (vgl. *Abbildung 8*)

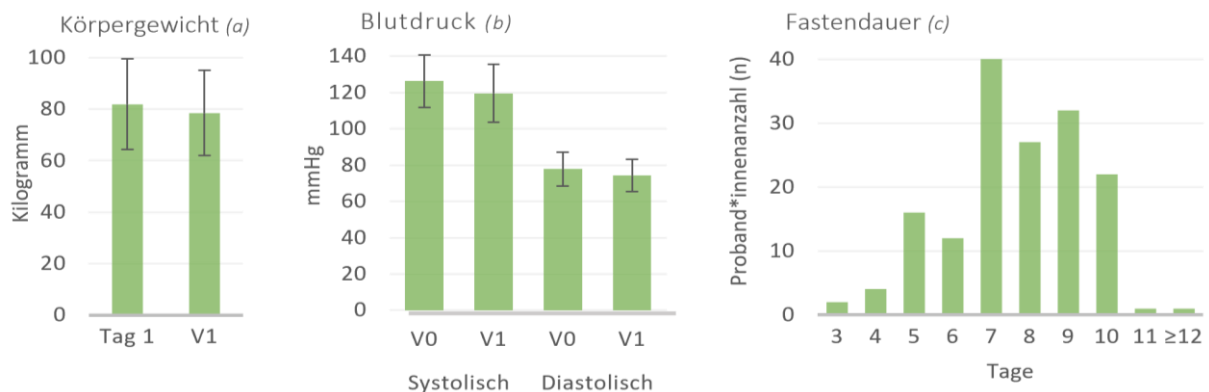


Abbildung 7. Ergebnisse der Veränderungen des Körpergewichts in Kilogramm (a), der Blutdruckwerte (b) in mmHg sowie Histogramm zur Fastendauer (c) der Proband*innen (n) in Tagen

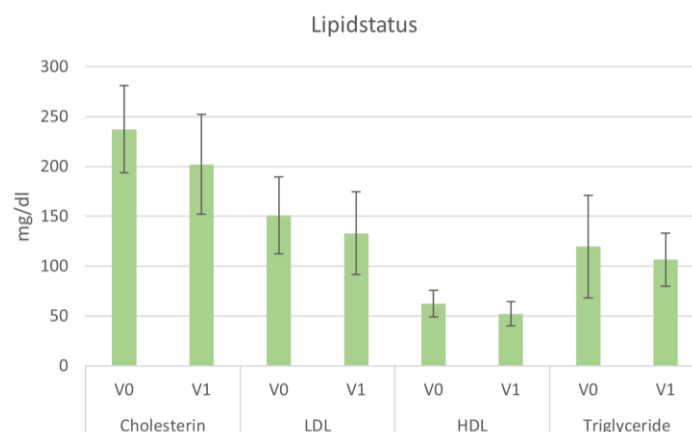


Abbildung 8. Ergebnisse der Veränderungen des Lipidstatus in mg/dl

Die Erhebung der aufgetretenen Nebenwirkungen zeigte, dass diese vor allem leichte bis moderate Kopfschmerzen umfassten (62,0 %), gefolgt von einem Hungergefühl sowie anderen Nebenwirkungen (jeweils 35,2 %) und Stimmungsschwankungen (29,6 %). Übelkeit (21,8 %), Magen-Darm-Beschwerden (14,8 %) und starke Kopfschmerzen bis hin zur Migräne (13,4 %) traten weniger häufig auf. Insgesamt lagen die Häufigkeiten sämtlicher aufgetretenen Nebenwirkungen bei über 10 %. Diese wurden dem Pflegepersonal weniger häufig mitgeteilt als in den Fragebögen angegeben. Hier lagen die Häufigkeiten für starke Kopfschmerzen bis hin zur Migräne und für Stimmungsschwankungen bei unter 10 %. (vgl. *Tabelle 5, Abbildung 9*)

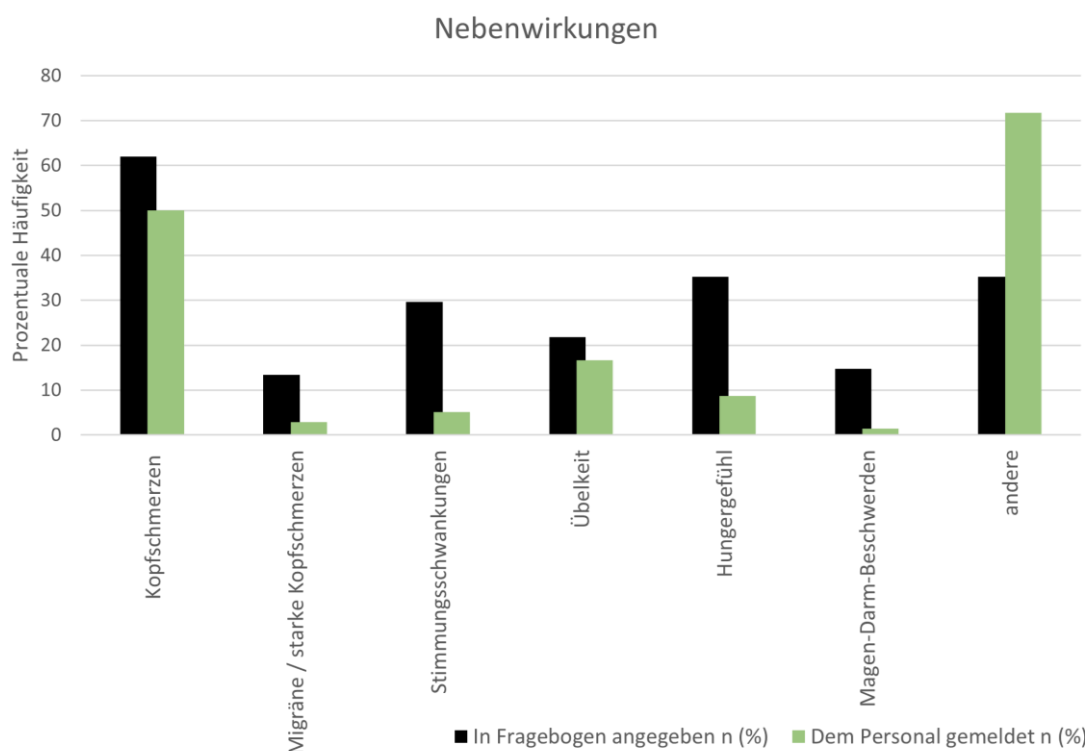
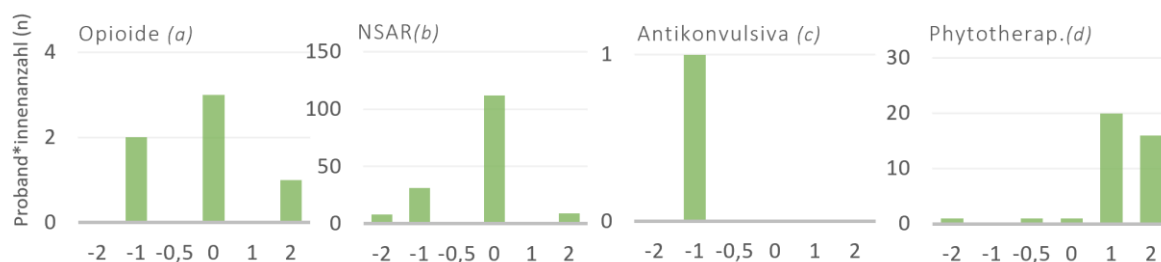


Abbildung 9. Relative Häufigkeit der Nebenwirkungen im Vergleich

Schmerzmedikamente wurden in Opioide, NSAR, Antikonvulsiva und analgetische Phytotherapeutika unterteilt und die Veränderungen während des stationären Verlaufs dokumentiert (vgl. *Tabellen 2 und 6, Abbildung 10*). Zu Beginn der Therapie nahmen 6 Proband*innen Opioide ein. Bei 2 Proband*innen wurden Opioide reduziert, bei 3 Proband*innen nicht nennenswert verändert und bei eine*r Proband*in deutlich erhöht bzw. neu angesetzt. (vgl. *Abbildung 10a*) Zu Beginn der Therapie nahmen 161 Proband*innen NSAR ein. Diese wurden bei 8 Proband*innen abgesetzt, bei 32 Proband*innen reduziert bzw. nur noch als Bedarfsmedikation genutzt und bei 112

Proband*innen nicht verändert sowie bei 9 Proband*innen gesteigert bzw. neu angesetzt. (vgl. *Abbildung 10b*) Zu Beginn der Therapie nahm ein*e Proband*in Antikonvulsiva ein. Diese wurden am Ende der Therapie abgesetzt. (vgl. *Abbildung 10c*) Zu Beginn der Therapie nahmen 39 Proband*innen analgetische Phytotherapeutika ein. Diese wurden bei 3 Proband*innen abgesetzt bzw. nur noch als Bedarfsmedikation angeordnet, blieben bei eine*r Proband*in unverändert. Bei 20 Proband*innen wurde ein neues Phytotherapeutikum angesetzt oder die Dosis eines bereits bestehenden Medikaments um das 1,5 bis 2,5-fache gesteigert. Bei 16 Proband*innen wurden zwei neue Phytotherapeutika angesetzt oder die Dosis eines bereits bestehenden Medikaments mind. um das 3-fache gesteigert. (vgl. *Abbildung 10d*)



*Abbildung 10. Veränderungen der Schmerzmedikamenteneinnahme von Opioiden (a), NSAR (b), Antikonvulsiva (c), Phytotherapeutika (d) im Rahmen des stationären Aufenthalts der Proband*innen: -2=Medikation abgesetzt, -1=Dosierung reduziert, -0,5=Wechsel von täglicher Einnahme zu Bedarfsmedikation, 0=keine nennenswerte Dosierungsänderung, 1=1,5- bis 2,5-fache Dosiserhöhung oder ein neues Medikament täglich, 2=mindestens 3-fache Medikamentensteigerung oder zwei neue Medikamente täglich*

4 Diskussion

FMS ist ein funktionelles somatisches Syndrom und stellt einen Symptomkomplex aus chronischen, in mehreren Körperpartien auftretenden Schmerzen sowie Schlafstörungen und/oder nicht erholsamen Schlaf, Müdigkeit, körperliche bzw. geistige Erschöpfungsneigung, Steifigkeit und Zerschlagenheit am Morgen sowie Konzentrationsschwäche, Antriebsschwäche und geringerer Leistungsfähigkeit dar (1, 2). Auch depressive Symptome, Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität sind mit FMS assoziiert (1). Die betroffenen Personen weisen außerdem eine geringere Lebensqualität als Betroffene anderer chronischer Erkrankungen auf (200). Die Pathophysiologie des FMS ist nicht endgültig geklärt. Aktuellen Erkenntnissen zufolge scheinen sowohl neurologische, autoimmune und oxidative als auch psychosoziale

Mechanismen an der Pathogenese beteiligt zu sein (22, 25, 132-135, 201). FMS liegt somit nach aktuellem Kenntnisstand einer multifaktoriellen Genese zugrunde (22, 25). Aus diesen Gründen ist das Erforschen eines Behandlungskonzeptes erschwert. Es wird empfohlen einen Therapieansatz individualisiert auszuwählen und vor allem bei Patient*innen mit schweren Beeinträchtigungen aufgrund des FMS, multimodale Therapien anzuwenden (1, 52, 53, 59, 151, 202-206). In der hier ausgewerteten einarmigen, prospektiven Beobachtungsstudie wurde der Einfluss einer Fastentherapie auf Proband*innen mit FMS untersucht. Es wurde hypothetisiert, dass dieser Ansatz einen nachhaltigen Effekt auf die FMS-Symptomatik der Proband*innen und die damit assoziierten Faktoren haben kann. Die beobachteten Proband*innen haben in einem stationären Setting von 3 bis max. 14 Tage und durchschnittlich 7,7 ($\pm 1,7$) Tage gefastet und aufgrund des multimodalen Charakters der Fastentherapie eine unterstützende, individuell angepasste Behandlung erhalten. Zur Überprüfung der Hypothese wurden spezifische, validierte Fragebögen erhoben, anhand derer die Krankheitsaktivität des FMS (FIQ), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (WHO-5), Angst- und Depressivität (HADS), die Selbstwirksamkeit (ASKU) und die Achtsamkeit (MAAS) der Proband*innen erhoben wurden. Weiterhin wurden erkrankungsrelevante Parameter, wie Körpergewicht, Blutdruck, der Lipidstatus und die Einnahme von Schmerzmedikamenten sowie aufgetretene Nebenwirkungen ausgewertet. So soll ein umfassendes Bild der Veränderungen des Krankheitsbildes selbst und der damit assoziierten Faktoren innerhalb der Stichprobe dargestellt werden. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der eigenen Arbeit zusammengefasst, die Aussagen kritisch hinterfragt sowie in den Kontext ausgewählter wissenschaftlicher Arbeiten gestellt und interpretiert.

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Ergebnisse des Beobachtungszeitraums von einem Jahr konnten zeigen, dass die Proband*innen nach einer Fastentherapie Verbesserungen der FMS-Symptomatik und der damit assoziierten Faktoren verzeichneten. Positive Effekte konnten zum Teil auch über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität des FMS erfolgte die Auswertung des FIQ. Ab einer FIQ-Verringerung von mindestens 14 % kann von einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik ausgegangen werden (165). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich der FIQ bei den untersuchten Proband*innen direkt nach der Fastentherapie

(V1) um 23,2 % verbesserte. In der dreimonatigen Nachbefragung (V2) war noch immer eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber der Baseline (V0) um 15,3 % zu verzeichnen. Nach 6 und 12 Monaten zeigten sich die FIQ-Verbesserungen nicht mehr klinisch relevant (10,8 % nach 6 Monaten, 12,4 % nach 12 Monaten), lagen jedoch noch im Bereich geringer Effektstärken. Die hier untersuchten Proband*innen zeigten somit eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität direkt nach Beendigung der Fastentherapie, welche auch über einen längeren Zeitraum andauerte und aufrechterhalten werden konnte, wenn auch nicht über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg im klinisch relevanten Bereich.

Das zentrale Symptom von FMS sind chronische Schmerzen in mehreren Körperpartien. Diese werden innerhalb des FIQ gesondert abgefragt. Die geringsten Schmerzintensitäten konnten direkt nach der Fastentherapie und 3 Monate später (V2) verzeichnet werden. Es zeigte sich eine Verringerung der Werte von $M=6,8 (\pm 2,1)$ auf $M=5,8 (\pm 2,6)$ (V1) bis zu $M=5,7 (\pm 2,5)$ (V2). Eine Verbesserung um mindestens einen Punkt wird bei chronischen Schmerzen als klinisch relevant angesehen (166). Diese klinisch relevante Verbesserung konnte hier somit bis zur V2 aufrechterhalten werden. Bei V3 und V4 stiegen die Werte erneut an (V3: $M=5,9 (\pm 2,5)$ bzw. V4: $M=6,1 (\pm 2,2)$), sodass der Bereich der klinisch relevanten Verbesserung knapp verlassen wurde, jedoch zeigte sich die Verbesserung noch immer im Bereich einer geringen Effektstärke. Somit wird deutlich, dass sich die subjektiv empfundenen Schmerzen der hier beobachteten Proband*innen im Anschluss an die Fastentherapie klinisch relevant verringerten und Verbesserungen auch bis 12 Monate nach Therapieende aufrecht erhalten werden konnten, wenn auch nicht auf einem gleichbleibenden, klinisch relevanten Niveau.

Die HADS ist ein Angst- und Depressionsscreeninginstrument für körperliche Erkrankungen und hat sich in mehreren Studien als hilfreiches Mittel für die Untersuchung von Angst- und Depressionsszuständen bei Patient*innen mit FMS erwiesen (170, 207). Die Auswertung der Angst- und Depressionssymptome erfolgt jeweils gesondert. Depressive Störungen sind mit Auftreten von FMS verknüpft, wobei die genauen Zusammenhänge bisher nicht gänzlich erforscht sind (1, 41, 45, 46). Die Werte der HADS zeigten sich sowohl hinsichtlich der Angst- als auch der Depressionssymptomatik zu Beginn der Therapie in einem Bereich, der auf eine

schwere Symptomatik hindeutet. Unmittelbar nach der Therapie konnten in beiden Bereichen Verbesserungen mit mittleren Effektstärken erzielt werden, welche die Ausprägung der Symptomatik zumindest in einen grenzwertigen Bereich verringerten (172). In den Nachbefragungen zeigte sich ein erneuter Anstieg der HADS-Werte. Die Baseline-Werte wurden bei Angst und Depression nicht vollständig erreicht. Die Verbesserungen der Depressionssymptome zeigten jedoch bei V2 noch einen geringen Effekt, ab V3 nur noch einen zu vernachlässigenden Effekt. Die Verbesserungen der Angstsymptome bewegten sich gegenüber der Baseline auch nach 12 Monaten noch in einem Bereich der geringen Effektstärke. Darüber hinaus lagen sowohl der Angst- als auch der Depressionsscore ab V2 wieder im Bereich der schweren Symptomatik. Es ist zu vermuten, dass für die Aufrechterhaltung von initial verbesserten Angst- und Depressionsscores längerfristige und explizit psychotherapeutische Behandlungen wahrgenommen werden sollten. Trotz der bekannten Zusammenhänge von FMS und depressiven Störungen und der hier gezeigten eher schwer ausgeprägten Symptomatik zum Zeitpunkt V0 befanden sich lediglich 29,5 % der beobachteten Proband*innen aktuell in psychotherapeutischer Behandlung, was einen Erklärungsansatz für die beschriebenen Ergebnisse darstellen könnte.

Auch die Stärkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Selbstwirksamkeit und auch der Achtsamkeit sollten aufgrund der multifaktoriellen Genese des FMS Berücksichtigung bei der Bewertung der Therapiewirksamkeit finden (1, 52, 147, 151, 205, 208, 209). Mittels des WHO-5 konnte bei den hier untersuchten Proband*innen eine deutliche Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vor allem direkt nach Beendigung der Therapie gezeigt werden. In den Nachbefragungen zeigten sich dann erneute Verschlechterungen der Werte, jedoch auch nach 12 Monaten noch deutliche Verbesserungen gegenüber der Baseline (V0), welche sich im Bereich einer mittleren Effektstärke bewegten. Diese Veränderungen lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Proband*innen den Umgang mit krankheitsbedingten und subjektiven Beeinträchtigungen verbessern sowie soziale Einschränkungen eher überwinden und dies auch über 12 Monate aufrecht erhalten konnten (173). Die Stärkung der Selbstwirksamkeit stellt bei FMS einen positiven Prädiktor für einen langfristigen, positiven Krankheitsverlauf dar (147). Die Untersuchung erfolgte in dieser Arbeit mittels der ASKU. Eine Verbesserung zeigte sich lediglich direkt nach Beendigung der

Therapie (V1), dies allerdings ohne eine nennenswerte Effektstärke. Nach 3, 6 und 12 Monaten verschlechterten sich die Werte gegenüber der Baseline (V0) mit geringen bis mittleren Effektstärken. Diese Veränderungen stehen in einem gewissen Widerspruch zu den übrigen Ergebnissen, sodass vermutet werden kann, dass die ASKU nur innerhalb bestimmter Proband*innenpopulationen besonders änderungssensitiv sein könnte. Aufgrund der gezeigten Verbesserungen der Krankheitsaktivität, der Schmerzen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wäre zu vermuten, dass symptomverbessernde Maßnahmen, wie körperliche Aktivität, gesündere Ernährung und andere Copingstrategien längerfristig angewendet worden sind und die Symptome so auf einem niedrigeren Niveau gehalten werden konnten. Dies würde der Definition nach jedoch mit einer gesteigerten Selbstwirksamkeit einhergehen, die anhand der ASKU nicht nachvollzogen werden konnte (210).

Die an der MAAS gemessene Achtsamkeit, welche mit einer besseren Stressresistenz einhergeht, verbesserte sich lediglich direkt nach der Therapie (V1) und kehrte in den Nachbefragungen wieder auf das Baseline-Niveau zurück. Möglicherweise erfolgte im Rahmen der Fastentherapie eine gute Vermittlung der Umsetzung achtsamkeitsbasierter Übungen, woraus sich die Verbesserung der Achtsamkeit direkt nach der Therapie erklärt. Zur Implementierung solcher Übungen mit einhergehender Stressreduktion und um diese verstehen und im Alltag sicher umsetzen zu können ist laut Praxisstandard die Durchführung eines 8-wöchigen Programms nötig (211). Somit ist in der Zeit des hier ausgewerteten stationären Aufenthalts maximal eine Sensibilisierung und Grundlagenvermittlung des Konzepts der Achtsamkeit bzw. achtsamkeitsbasierter Stressreduktion möglich, was sich in den Ergebnissen der MAAS widerspiegelt.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen umfassten meistens leichte bis moderate Kopfschmerzen bei etwa zwei Drittel der Proband*innen. Ein Hungergefühl, Stimmungsschwankungen und andere Nebenwirkungen traten jeweils bei etwa einem Drittel der Proband*innen auf. Magen-Darm-Beschwerden, stärkere Kopfschmerzen bis hin zur Migräne und Übelkeit wurden von 13 % (Migräne / starke Kopfschmerzen) bis 22 % (Übelkeit) der Proband*innen angegeben. Entsprechend der standardisierten Klassifikation (nach WHO) traten sämtliche der erfassten Nebenwirkungen „sehr häufig“ (>10 %) auf (212). Im Vergleich dazu zeigten die Krankenunterlagen, dass die meisten Beschwerden mit Ausnahme von Übelkeit und der leichten bis moderaten

Kopfschmerzen dem medizinischen Personal nicht in der Häufigkeit berichtet wurden, wie im Fragebogen angegeben. Migräne und starke Kopfschmerzen sowie Stimmungsschwankungen wurden dem Pflegepersonal von unter 10 % (3,6 % bzw. 5,1 %) der Proband*innen berichtet und sind somit als „häufig“ zu klassifizieren (212). Mit Ausnahme von Migräne und starken Kopfschmerzen, welche eine gewisse Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens nach sich ziehen können, handelt es sich hier um leichte bis moderate Nebenwirkungen (213). Zu lebensbedrohlichen oder den Tod nach sich ziehenden Ereignissen kam es im Rahmen der FASTA-Studie nicht.

Während des stationären Aufenthalts konnten das Körpergewicht sowie die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte mit geringen Effektstärken verringert werden. Der Lipidstatus verbesserte sich, was sich vor allem in der Verringerung von Cholesterin, LDL und Triglyceriden mit mittleren bis großen Effektstärken zeigte.

Bezüglich der Schmerzmedikamente zeigten sich die deutlichsten Verringerungen bei der Einnahme von NSAR, wobei 8 Proband*innen diese vollständig absetzen und 32 Proband*innen diese deutlich reduzieren bzw. auf Bedarfsmedikation ändern konnten. Weiterhin zeigte sich eine deutliche Steigerung bei der Einnahme von analgetischen Phytotherapeutika, die bei 36 Proband*innen neu angesetzt bzw. gesteigert worden sind. Eine Verringerung der NSAR geht mit der Wahrscheinlichkeitsverringern des Auftretens von Nebenwirkungen einher. Darüber hinaus ist die Anwendung von NSAR bei FMS nicht indiziert. Es ist jedoch nicht erhoben worden, ob die Einnahme der NSAR und der weiteren Schmerzmedikamente aufgrund anderer Beschwerden oder Erkrankungen indiziert war.

4.2 Limitationen und Stärken der Studie

Um die dargestellten Ergebnisse besser bewerten zu können, muss eine kritische Überprüfung des Studiendesigns, der Proband*innenpopulation, der Erhebungsmethoden und der statistischen Auswertung erfolgen. Dies ist auch für etwaige Folgestudien von Bedeutung.

Eine wie hier durchgeführte explorative, unkontrollierte Beobachtungsstudie weist eine Reihe von deutlichen Einschränkungen auf.

- Aus Beobachtungsstudien können keine Kausalitäten abgeleitet, sondern lediglich Assoziationen aufgezeigt werden.
- Es können keine sicheren Aussagen über die Ursachen von beobachteten Effekten bzw. über unspezifische Effekte getätigt werden.
- Insgesamt handelt es sich bei Beobachtungsstudien um ein eher geringeres wissenschaftliches Niveau. Die Aussagekraft ist jedoch nicht standardmäßig qualitativ minderwertiger als bei randomisiert kontrollierten Studien (214-216).

Zum Zeitpunkt der Durchführung der FASTA-Studie stellte sich die Umsetzung einer verblindeten, randomisiert kontrollierten Studie innerhalb eines stationären Settings mit einer großen Proband*innenpopulation aus folgenden Gründen als nicht realisierbar dar:

- Eine verblindete Gruppeneinteilung ist bei einer Studie, welche eine Intervention wie die Fastentherapie untersucht, per se nicht möglich. In jedem Fall würde deutlich werden, welche*r Proband*in welcher Gruppe zugehörig ist. In einem offenen Studiensetting wäre das Einrichten einer nicht-fastenden Kontrollgruppe mit Proband*innen denkbar, die aufgrund von Kontraindikationen oder Aversion gegenüber dem Fasten eine andere Ernährungstherapie erhalten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die dabei entstehenden Gruppen möglicherweise infolge bestimmter Vorerkrankungen und/oder der Motivation zur Therapieteilnahme deutlich voneinander unterscheiden und infolgedessen schwer vergleichbare Ergebnisse aufweisen könnten.
- Eine weitere Option wäre das Einrichten einer fastenden Vergleichsgruppe, welche die zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen des multimodalen Therapiekonzepts nicht erhält. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine solche Änderung des üblichen stationären Therapiesettings die Anzahl der teilnehmenden Proband*innen deutlich minimieren würde, da ein Großteil der stationär aufgenommenen Patient*innen explizit aufgrund der Fastentherapie mit dem multimodalen Charakter in die Klinik eingewiesen wird und zumeist lange auf einen Termin für die stationäre Aufnahme wartet. Ferner ist der multimodale Anteil ein dem Fasten innewohnendes Konzept und charakterisiert

diese Therapie. So würde das Auslassen der multimodalen Therapieelemente einer unvollständigen Therapiedurchführung entsprechen (63). Abgesehen davon ist eine Nicht-Durchführung der multimodalen Therapiekomponente in der Praxis jedoch vor allem nicht möglich, weil die stationäre Behandlung nur als Komplexbehandlung abgerechnet und entsprechend vergütet werden kann (217). Eine Option für zukünftige Studien wäre die Zusammenarbeit mit der rheumatischen Abteilung des Klinikums, um eine nicht fastende Kontrollgruppe zu generieren, wie es in der vorangegangenen Studie von Michalsen, Li et al. erfolgt ist (114). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war eine Umsetzung eines solchen Studiendesigns mit einer entsprechend großen Kontrollgruppe jedoch aus organisatorischen und finanziellen Gründen nicht möglich. Es bedarf dabei deutlich mehr Studienpersonal und möglicherweise einer gesonderten Finanzierung.

Die Umstellung der Fastentherapie auf eine fasten-imitierende Diät während der Covid-19-Pandemie stellt eine geringfügige Veränderung des Therapiekonzepts dar. Eine massive Beeinflussung der Ergebnisse durch diese Umstellung ist jedoch aufgrund der ähnlichen Effekte nicht anzunehmen (218, 219).

Um die Ergebnisse der hier ausgewerteten Studie einzuordnen, ist die Überprüfung der Studienpopulation notwendig. Bezüglich der Repräsentativität der Stichprobe ist Folgendes festzustellen:

- Betrachtet man die Geschlechterverteilung in der untersuchten Kohorte wird deutlich, dass es sich nahezu ausschließlich um weibliche Proband*innen handelt. Lediglich acht (4,5 %) Probanden waren männlich. FMS betrifft überwiegend Frauen. Je nach Quelle finden sich Angaben von bis zu 90 % Frauenanteil bei FMS (9). Hinzu kommt, dass Frauen naturheilkundliche und komplementärmedizinische Praktiken häufiger in Anspruch nehmen und diesen Behandlungsmethoden aufgeschlossener gegenüberstehen (220). Diese Tatsachen begründen die hier sehr ungleiche Geschlechterverteilung, welche jedoch für betroffene und der Behandlung gegenüber aufgeschlossenen Personen eher zutreffend ist und somit die Zielpopulation besser abbildet.
- Weiterhin handelt es sich in der hier untersuchten Stichprobe überwiegend um Personen im Alter zwischen 51 und 65 Jahren (65,9 % der Gesamtstichprobe).

Das mittlere Alter lag bei 54,2 Jahren. FMS kommt mit steigendem Alter häufiger vor und tritt überwiegend nach dem 40. Lebensjahr auf (8). Somit erklärt sich der hier eher höhere Altersdurchschnitt der Proband*innen, im Gegensatz zum bundesdeutschen Durchschnitt (2021: 44,7 Jahre) (221).

- Zu Beginn der Therapie wurden die Proband*innen nach ihrem subjektiven körperlichen und psychischen Gesundheitszustand in den zwei Wochen vor Therapiebeginn befragt. Nur ein sehr kleiner Teil der Proband*innen zeigte sich sowohl körperlich als auch psychisch nur leicht oder gar nicht beeinträchtigt (körperlich: $n=6$; 3,4 % / psychisch: $n=54$; 30,7 %). Der Großteil gab an, moderat bis stark eingeschränkt zu sein, sowohl psychisch ($n=122$; 69,3 %) als auch körperlich ($n=170$; 96,6 %). Trotz dessen hat nur ein geringerer Teil der Proband*innen angegeben, sich zum Zeitpunkt der Befragung in psychotherapeutischer Behandlung zu befinden ($n=52$, 29,5 %). Die Assoziation zwischen FMS und körperlicher sowie psychischer Belastung ist bekannt, insbesondere das Auftreten depressiver Störungen (1, 45, 46). Dadurch kann der hier doch eher höhere Leidensdruck der Proband*innen erklärt werden. Als weiterer Erklärungsansatz dieser Ergebnisse kommen die Bedingungen der Krankenkassen für eine Kostenübernahme der stationären, multimodalen Behandlung hinzu, welche bereits erwähnt worden sind. Aufgrund dieser befinden sich die Proband*innen häufig in einem fortgeschrittenen Krankheitszustand mit längerer Arbeitsunfähigkeit und/oder sozialem Rückzug und/oder bisherigem nicht-Ansprechen auf andere Therapien (61). Etwa ein Drittel der hier beobachteten Proband*innen (33,4 %) waren zum Zeitpunkt der stationären Therapie aufgrund des FMS seit längerer Zeit (3 Monate oder länger) arbeitsunfähig, was die Schlussfolgerung untermauert, dass die hier beobachteten Proband*innen eher schwere Krankheitsverläufe aufwiesen. Daraus ergibt sich ein Selektions-Bias.
- Ein weiteres Selektions-Bias kann durch eine hohe Erwartungshaltung und/oder bereits positive Erfahrungen bezüglich der angewendeten Therapie entstehen. Die Auswertung der Fragestellung mittels einer NRS (0 – 10) zeigte, dass die Proband*innen durchschnittlich eine leicht erhöhte Erwartung ($M=6,0 (\pm 2,0)$) an die Therapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit aufwiesen. Somit ist dahingehend keine große Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten.

- Bezüglich der Erfahrung und Aufgeschlossenheit gegenüber naturheilkundlichen und komplementärmedizinischen Erfahrungen zeigen die Ergebnisse, dass 42 % der Proband*innen bereits mehrmals gefastet haben und 67 % mit naturheilkundlichen Konzepten vertraut sind. Die spezifische Fastenerfahrung scheint somit unter den Proband*innen eher ausgeglichen zu sein, es handelt sich jedoch trotzdem zu einem großen Teil um Personen, denen bekannt ist, dass Fasten und naturheilkundliche sowie komplementärmedizinische Ansätze helfen können. Eine positive Einstellung gegenüber der Therapie sowie das Wissen über die Effektivität ist nicht zwingend als Nachteil zu bewerten, da bei der FMS-Therapie ein individualisierter, auf die Bedürfnisse der Patient*innen abgestimmter Behandlungsansatz bevorzugt werden sollte (1, 52-54, 59). Darüber hinaus können positive Erwartungen an eine Therapie, insbesondere bei Schmerzpatient*innen mit besseren Behandlungserfolgen verbunden sein (222).

Die Ergebnisse der Nachbefragungen sollten unter Berücksichtigung der lost-to-follow-up Rate bewertet werden. Nach 3 Monaten (V2) füllten von den ursprünglich 176 Proband*innen noch 89 den Fragebogen aus, nach 6 Monaten (V3) 82 Proband*innen und nach 12 Monaten (V4) 68 Proband*innen. Die übrigen Proband*innen füllten die Fragebögen auch nach zweimaliger Aufforderung per E-Mail und Telefon nicht aus und gelten somit als lost-to-follow-up. Es wird davon ausgegangen, dass Proband*innen mit besseren Langzeiteffekten den Nachbefragungen eher nachkommen als Proband*innen mit schlechteren Effekten (223). In einer Veröffentlichung von Schulz und Grimes wird postuliert, dass Verluste von über 20 % große Ergebnisverzerrungen mit sich bringen können. In dieser Arbeit beziffern sich die Verluste bei weit über 20 %, sodass eine Ergebnisverzerrung, im Sinne eines attrition bias, nicht ausgeschlossen werden kann (224). Es wurde überprüft, ob die positiven Ergebnisse in den Nachbefragungen, auf einen selektiven Verlust von Proband*innen zurückzuführen sind, die bereits direkt nach Beendigung der Fastentherapie (V1) geringere Verbesserungen gezeigt haben. Es stellte sich heraus, dass die Verluste bei den Nachverfolgungen in allen drei zuvor gebildeten Gruppen (high-, medium- und low-gainer) eher gleichermaßen auftraten, sodass die langfristigen Ergebnisse nicht auf einen selektiven Verlust zurückzuführen sind.

Die Nachbefragungen der Proband*innen fanden in ihrem regulären Alltag statt, was bei der Ergebnisbewertung ebenfalls zu berücksichtigen ist. Sämtliche Proband*innen wurden während der stationären Therapie dazu ermutigt, im Alltag eine hauptsächlich pflanzliche, gesunde Ernährung mit einem geringen Anteil an verarbeiteten Lebensmitteln, hohen Mengen an Antioxidantien und Ballaststoffen sowie hochwertigem Proteinen und gesunden Fetten zu realisieren. Eine solche Ernährung kann gute Effekte bei FMS erzielen und auch die Lebensqualität positiv beeinflussen (225, 226). Die Vermittlung von Techniken, Übungen und Ernährungsgewohnheiten, mithilfe derer Symptomlinderungen erreicht bzw. aufrechterhalten werden können, ist Teil der Fastentherapie. Somit zielt der stationäre Aufenthalt bereits auf eine langfristige Lebensstilveränderung ab (63). Auf die tatsächliche Umsetzung wurde jedoch kein direkter Einfluss genommen und diese auch nicht evaluiert. So kann aufgrund der engmaschigen Betreuung nur während des stationären Aufenthalts von einer hohen Compliance der Proband*innen ausgegangen werden. Infolgedessen kann nicht sicher unterschieden werden, ob die Ergebnisse der Nachbefragungen explizite Langzeitfolgen des Fastens darstellen oder Lebensstilveränderungen und Ernährungsumstellung die ursprünglich erzielten Effekte aufrechterhalten haben. Letztlich kann dies jedoch auch nicht voneinander getrennt werden, da die Fastentherapie mit den dazugehörigen unterstützenden Therapien auf ebendiese nachhaltigen Effekte und Lebensstilveränderungen abzielt und diese der Therapie innewohnen (63).

Weiterhin ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass die verwendeten Fragebögen ein retrospektives Befragungsmuster aufweisen und sich überwiegend auf die vorangegangenen 7 Tage (bzw. 2 Wochen beim WHO-5) beziehen. Werden dabei falsche Erinnerungen wiedergegeben, kann es zu einem Erinnerungsbias kommen, wobei dieser bei dem recht kurzen Zeitraum von überwiegend einer Woche am ehesten zu vernachlässigen ist (227).

Durch das Verhalten von Interviewer*innen und damit einhergehender Einflussnahme kann es immer zu einem Informationsbias kommen (228). Dies wurde hier umgangen, indem die Befragungen ausschließlich digital und in Abwesenheit des Studienpersonals durchgeführt wurden (228). Andererseits können auch eventuelle Rückfragen nicht beantwortet werden.

Neben den zu berücksichtigenden Einschränkungen ergeben sich auch Vorteile aus dem hier angewendeten Studiendesign. Dazu zählen, dass das stationäre Setting sowie der danach erneut erlebte Alltag der Proband*innen durch das Studiendesign nicht künstlich verändert worden sind und die Ergebnisse somit eher die Behandlungsrealität abbilden. Es handelt sich in der Gesamtschau um einen patient*innenzentrierten Ansatz, wie er bei dem FMS verfolgt werden soll (1, 52, 53, 59, 151, 202-206). Das stationäre Setting bringt zusätzlich den Vorteil mit sich, dass die beobachteten Proband*innen in diesem Zeitraum keinen anderen äußeren Einflüssen ausgesetzt waren, welche bei der Ergebnisauswertung nicht beachtet werden konnten. Eine weitere Stärke ist die Verwendung standardisierter Fragebögen von gesicherter Reliabilität und Validität (163, 170, 173, 188, 189). Eine Erhebung objektiver Parameter war lediglich bei der Messung von Gewicht, Lipidstatus und Blutdruck möglich. Innerhalb des stationären Settings wird dabei auf gleichbleibende Voraussetzungen bei den Messungen geachtet, da diese ein fester Bestandteil der Verlaufsbeobachtung im Klinikalltag sind.

Unter Berücksichtigung sämtlicher oben benannter Einschränkungen und Vorteile bieten die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse eine Grundlage zur weiteren Erforschung der Auswirkungen einer Fastentherapie auf FMS im Rahmen zukünftiger Arbeiten.

4.3 Interpretation der Ergebnisse und Vergleiche mit anderen Studien

In dieser Arbeit über die Auswirkungen einer Fastentherapie auf die Krankheitsaktivität bzw. Symptome des FMS sowie damit assoziierte Faktoren, konnte gezeigt werden, dass sich der FIQ direkt nach der Therapie und drei Monate später klinisch relevant (165) verbesserte und auch in den Befragungen nach 6 und 12 Monaten noch bessere Ergebnisse gegenüber der Baseline verzeichnet werden konnten. Ebenso konnten eine Verbesserung der subjektiv empfundenen Schmerzen und der Lebensqualität gezeigt werden, was über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum auf einem nachweisbar besseren Niveau aufrechterhalten werden konnte. Die Verbesserung der Schmerzen bewegte sich bis 3 Monate nach der Therapie ebenfalls in einem klinisch relevanten Bereich. Bezüglich der Angst- und Depressionssymptome und der Achtsamkeit konnten lediglich direkt nach der Therapie Verbesserungen beobachtet werden. Insgesamt zeigten sich bei den Proband*innen überwiegend moderate

Nebenwirkungen mit Ausnahme starker Kopfschmerzen und Migräne (213, 229). Folgt man den Angaben der ausgefüllten Fragebögen, traten sämtliche der geschilderten Nebenwirkungen jedoch sehr häufig, wenn auch zeitlich limitiert auf. In größeren Studien zur Verträglichkeit des Fastens und dabei aufgetretenen Nebenwirkungen wurden ähnliche Beobachtungen innerhalb größerer Studienpopulationen beschrieben. Wilhelmi de Toledo et al. zeigten 2019 bei 1422 fastenden Proband*innen, dass diese in den ersten Tagen überwiegend leichte Nebenwirkungen aufwiesen (67). Im Gegensatz zu den Daten der in dieser Arbeit ausgewerteten FASTA-Studie traten die erfassten Nebenwirkungen jedoch in der Studie von Wilhelmi de Toledo et al. weniger häufig, im Bereich von 1 – 10 %, auf. Auch in der bereits in der Einleitung erwähnten Studie von Finnell et al. wurden bei 768 wasserfastenden Patient*innen ähnliche Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie und Müdigkeit) als häufig vorkommend beschrieben, jedoch nur in leichter Ausprägung. Im Gegensatz zu den hier ausgewerteten Daten traten in dieser Studie allerdings auch zwei serious adverse events auf (127). Fasten gilt als etablierte und sichere Therapiemethode, was sich auch mit den hier ausgewerteten Daten in Einklang bringen lässt. Trotzdem sollte eine ärztliche Überwachung und Begleitung der Therapie stets bevorzugt werden. Obwohl die hier erfassten Nebenwirkungen sehr häufig auftraten, zeigen die weiteren Ergebnisse eine deutlich verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt nach der Fastentherapie. Dies lässt somit trotzdem auf eine gute Verträglichkeit der Therapie schließen.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse stimmen größtenteils mit der vorangegangenen Studie von Michalsen, Li et al. überein, die eine stärkere Verbesserung der Krankheitsaktivität des FMS im Rahmen der gleichen Fastentherapie, gegenüber einer multimodalen rheumatologischen Therapie zeigte. Die FIQ-Verbesserung zeigte sich direkt nach der Fastentherapie in der Fastengruppe mit 30,2 %. dabei noch deutlicher, als in den hier dargestellten Ergebnissen. Ebenso verhält es sich mit den subjektiv empfunden Schmerzen. Die Nachbeobachtung erfolgte in der Studie von Michalsen, Li et al. 10 Wochen nach Therapieende lediglich zu einem Messzeitpunkt. Außerdem handelte es sich um eine kleinere Stichprobengröße (n=48) (114).

Die in dieser Arbeit ausgewertete Fastentherapie besteht, neben dem Element des Fastens, aufgrund ihres multimodalen Charakters aus mehreren, zusätzlichen Therapieelementen (körperliche Aktivität wie Aerobic und Wassergymnastik, Wärmeanwendungen, Elemente aus der Mind-Body-Medizin, Tai Chi, Yoga, Qigong, Patient*innenschulungen, Psychoedukation bzw. kognitive Verhaltenstherapie), welche überwiegend als unterstützende Therapie empfohlen werden und bereits gut erforscht sind (40, 146, 152, 230-247). Die Kombination der einzelnen Therapieelemente im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten scheint zurzeit den effektivsten Therapieansatz bei FMS darzustellen, wobei in Studien dazu überwiegend ambulante Therapien mit einer Dauer von zwei bis sechs Wochen untersucht worden sind (248-255). Neben der bereits erwähnten Pilotstudie von Michalsen, Li et al. (114) sind hier lediglich zwei Studien, von Lemstra et al. sowie Lange et al. bekannt, deren multimodales Therapiekonzept auch eine ernährungstherapeutische Komponente enthält. Diese bestand jedoch lediglich aus einem einzelnen, zwei- bzw. dreistündigen Vortrag in der Gruppe über allgemeine Ernährungsziele und Strategien zur Erreichung dieser (253, 254). In Studien zu multimodalen Therapien konnten diese gegenüber Kontroll- bzw. Wartelistengruppen bessere Ergebnisse erzielen, welche auch in Nachbeobachtungszeiträumen von 6 (248, 250, 254, 255) bzw. 12 (251) bzw. 15 (253) Monaten aufrechterhalten werden konnten. In der hier ausgewerteten Studie wurde eine Fastentherapie angewendet, der ebenfalls ein multimodales Konzept innewohnt. Zu den oben erwähnten multimodalen Therapien unterscheidet sich diese jedoch in drei wesentlichen Punkten:

1. Sie ist gekennzeichnet durch ein stationäres Setting und legt den Hauptfokus auf die Fastenintervention.
2. Sie weist eine kürzere Dauer von maximal 2 Wochen auf.
3. Je nach Bedarf der Proband*innen war ein Wechsel bzw. eine Veränderung der Therapieelemente möglich.

Es ist anzunehmen, dass zumindest ein Teil der hier gezeigten Verbesserungen, vor allem hinsichtlich der Krankheitsaktivität, insbesondere der Schmerzen und auch die Aufrechterhaltung dieser auf die Fastentherapie zurückzuführen sind. Dies ist unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Studie von Michalsen, Li et al. (114) anzunehmen, da hier die gleiche multimodale Therapie mit und ohne zusätzliches

Fasten untersucht wurde, wobei mit Fasten bessere Ergebnisse beobachtet werden konnten. Warum das Fasten einen derart positiven Effekt haben könnte, lässt sich aufgrund der nicht geklärten Pathophysiologie des FMS letztlich nur spekulieren. In den bereits erwähnten Erkenntnissen sowohl bezüglich der Pathophysiologie als auch der Fasteneffekte lassen sich jedoch einige Erklärungsansätze finden. Zahlreiche Fastenstudien aus der Vergangenheit zeigten vergleichbare Ergebnisse.

Der schmerzlindernde Effekt des Fastens konnte bei 125 Proband*innen mit Hüft- und Kniearthrose gezeigt werden, welche ebenfalls in der FASTA-Studie untersucht worden sind. Auch dabei kam es nach der Fastentherapie zu einer deutlichen Schmerzlinderung, welche ebenfalls langfristig, bis zu einem Jahr nach Beendigung des stationären Aufenthalts, aufrechterhalten werden konnte. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Angst- sowie Depressionssymptome konnten verbessert werden (65). Bezüglich der Schmerzlinderung zeigte auch eine 2006 durchgeführte Studie ohne Nachbeobachtung, die insgesamt 100 fastende und nicht-fastende Proband*innen mit chronischen Schmerzen verglich, ähnliche Ergebnisse. Hier konnte innerhalb der Fastengruppe eine signifikant höhere Schmerzlinderung erzielt werden. Ein Großteil der dabei untersuchten Proband*innen wies ein FMS auf (256). Eine Studie aus dem Jahr 2021 von Pappolla et al. beschreibt einen möglichen Zusammenhang zwischen der Schmerzausprägung bei FMS und einer erhöhten Insulinresistenz unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit (136). Dieser Ansatz könnte neben der pathophysiologischen Relevanz für das FMS ein weiterer Grund sein, warum die Fastentherapie die objektiv empfunden Schmerzen bei FMS positiv beeinflussen kann. Es ist bekannt, dass Fasten die Insulinsensitivität verbessern kann (87, 88). In einer 2013 veröffentlichten Studie von Stange et al. mit 25 fastenden Proband*innen mit metabolischem Syndrom konnte die Verbesserung der Insulinsensitivität anhand deutlich verringerter Werte des HOMA-Index (beschreibt das Glukose-Insulin-Verhältnis) gezeigt werden. Dabei wiesen 16 Proband*innen einen Diabetes Mellitus Typ-2 auf (88).

Generell weisen Personen mit FMS öfter Übergewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren auf als gesunde Personen (137, 257, 258). In dieser Arbeit konnte ein Gewichtsverlust sowie eine Verbesserung der Blutdruckwerte und des Lipidstatus der Proband*innen gezeigt werden, was auf die Verbesserung des kardiovaskulären

Risikoprofils hindeutet. Auch andere Fastenstudien konnten ähnliche positive Ergebnisse zeigen. Eine im Jahr 2022 von Scharf et al. durchgeführte Erhebung zur Auswirkung des Fastens auf das kardiovaskuläre Risikoprofil zeigte bei 48 übergewichtigen Proband*innen eine Verbesserung der LDL-Werte nach dem Fasten, wohingegen sich die Triglyceride höher als der Ausgangswert darstellten (259). Auch in einer von Ostermann et al. durchgeführten Studie konnte nach einem 7-tägigen Fastenprogramm bei 30 Proband*innen mit und ohne metabolisches Syndrom eine Verbesserung des Lipidstatus sowie eine Verringerung des Blutdrucks und des Körpergewichts nachgewiesen werden. Dabei waren die Verbesserungen von Blutdruck, LDL-Cholesterin und Triglyceriden bei den Proband*innen mit metabolischem Syndrom signifikant stärker ausgeprägt. Weiterhin stellten sich Verbesserungen von Angst- und Depressionssymptomen, gemessen mittels der HADS, eine erhöhte Vitalität sowie eine verbesserte Schlafqualität bei allen Proband*innen dar (118).

Bezüglich der gestörten Schlafqualität, welche ebenfalls ein Symptom des FMS darstellt, konnte in einer Studie von Michalsen et al. aus dem Jahr 2003 gezeigt werden, dass eine einwöchige Fastentherapie bei nicht übergewichtigen Proband*innen ebenfalls die Schlafqualität und Tagesleistung verbessern konnte (156).

Die hier ausgewertete FASTA-Studie zeigte weiterhin eine Stimmungsaufhellung sowie die Verbesserung des Wohlbefindens bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Proband*innen, wobei letzteres über den Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten anhielt. In einer von Michalsen et al. 2002 veröffentlichten Studie mit 209 Proband*innen mit chronischem Erschöpfungs- und Schmerzsyndrom konnte ebenfalls ein Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Stimmungsaufhellung zum Ende der Fastentherapie gezeigt werden (129). In einer 2022 von Tewani et al. veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie mit insgesamt 52 Proband*innen, in der das Fasten mit einer gewöhnlichen Ernährung verglichen wurde, konnte ebenfalls eine signifikant höhere Steigerung der Lebensqualität bei den fastenden Personen gezeigt werden (93). In einer Studie von Michalsen et al. aus dem Jahr 2006, bei der Proband*innen mit chronischen Schmerzen untersucht worden sind, konnte eine Stimmungsaufhellung

gezeigt werden. Von diesen fasteten 36, 19 erhielten eine kalorienarme Diät. Die Stimmungsaufhellung stellte sich auch hier in der Fastengruppe besser dar als in der Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich weiterhin, dass diese Stimmungsaufhellung vom ebenfalls beobachteten Gewichtsverlust unabhängig war (157). Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Berthelot et al. ergaben, dass es bei den darin ausgewerteten 11 kontrollierten Fastenstudien zu einer Verbesserung von Stress-, Angst- und Depressionssymptomen kam, wobei die Signifikanz gegeben war, sobald bei der Auswertung die Studien mit einem hohen Bias-Risiko nicht berücksichtigt wurden. Außerdem gingen die dabei ausgewerteten Fastenstudien nicht mit einem Anstieg der Erschöpfung der Proband*innen einher (260).

Die Verbesserung von Angst- und Depressionssymptomen konnte in den hier dargestellten Ergebnissen lediglich direkt nach der Fastentherapie gezeigt werden. Da gerade FMS mit depressiven Symptomen bzw. Erkrankungen assoziiert ist, ist anzunehmen, dass es einer längerfristigen psychologischen Betreuung bedarf, um solche Effekte aufrecht erhalten zu können, vor allem wenn es sich um psychisch eher stärker belastete Patient*innen handelt, wie es in der hier ausgewerteten Studie der Fall war. Trotz der schwer ausgeprägten Symptomatik der hier beobachteten Proband*innen befand sich nur ein geringer Teil in psychotherapeutischer Behandlung. Unter Berücksichtigung dessen und der Ergebnisse der oben aufgeführten Studien ist anzunehmen, dass Fasten in solchen Fällen eine unterstützende Maßnahme für eine medikamentöse und/oder Psychotherapie darstellen könnte.

Die Erfahrung, eine Fastentherapie durchgeführt zu haben, kann die Selbstwirksamkeit stärken, wenn das Fasten erfolgreich beendet worden ist (261). In Veröffentlichungen zum FMS wird immer wieder darauf hingewiesen, dass eine Stärkung der Selbstwirksamkeit für die Krankheitsverarbeitung unerlässlich ist, da sie zum Gefühl beiträgt, mit der Erkrankung umgehen und die Symptomatik aus eigenem Antrieb heraus verbessern zu können (47, 140, 146, 147, 208, 262). In dieser Arbeit konnte anhand der ASKU keine Steigerung der Selbstwirksamkeit der Proband*innen abgebildet werden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft des Fragebogens je nach untersuchter Population variieren kann und die Ergebnisse immer im Gesamtkontext bewertet werden sollten (263). Auch in einer Studie zum religiösen Bahá'í-Fasten wurde in qualitativen Interviews deutlich, dass die

Selbstwirksamkeit während des Fastens anstieg, während die ASKU keine Steigerung abbildete (264). Aus diesem Grund wäre in nachfolgenden Studien ggf. die Verwendung eines anderen Messinstruments erforderlich. Anhand der übrigen und auch längerfristigen Verbesserungen der hier ausgewerteten Studie, insbesondere der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ist dennoch davon auszugehen, dass im Rahmen der stationären Fastentherapie eine Grundlage zur längerfristigen Bewältigung und Verarbeitung der Erkrankung gelegt worden ist. Auch die grundlegende Vermittlung von achtsamkeitsbasierten Strategien innerhalb des stationären Aufenthalts lässt sich von den hier gezeigten Ergebnissen ableiten, auch wenn die verstärkte Achtsamkeit der Proband*innen nicht aufrecht erhalten werden konnte.

Generell konnte in der Vergangenheit bereits gezeigt werden, dass durch Fasten eine langfristige Lebensstiländerung erzielt werden kann. In einer Studie von Michalsen et al. aus dem Jahr 2005 wurden 952 fastende Proband*innen mit 873 Proband*innen verglichen, die eine normokalorische, vegetarische Diät erhielten. Ebenfalls erhaltene Zusatztherapien glichen sich in beiden Gruppen dieser nicht-randomisierten Studie. Die Nachbeobachtungen nach drei und sechs Monaten zeigten, dass sich in der Fastengruppe der Lebensstil bezüglich der Ernährungsempfehlungen, Bewegung und Entspannungsübungen nachhaltiger änderte (128). Eine solche nachhaltige Lebensstiländerung wird auch bei FMS empfohlen (1).

Bezüglich expliziter langfristigerer Ernährungsumstellungen finden sich jedoch keine Empfehlungen in den vorhandenen Leitlinien und auch nur wenige Studien. Die bereits untersuchten Konzepte eint, dass sie zu einem Gewichtsverlust führen können und als gesunde Ernährungsmodelle angesehen werden, da sie reich an pflanzlichen Lebensmitteln, Antioxidantien und/oder Ballaststoffen sind (225, 226). Längerfristige Ernährungsumstellungen auf eine glutenfreie Ernährung konnten in zwei Studien Verbesserungen der FMS-Symptome, insbesondere der Schmerzen zeigen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (265, 266). Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass in einer dieser Studien Proband*innen untersucht wurden, welche zusätzlich ein Reizdarm-Syndrom aufwiesen (265). Verglichen mit einer hypokalorischen Ernährung konnten in einer Studie von Slim et al. (2017) keine Vorteile einer glutenfreien Ernährung beobachtet werden und die FMS-Symptome verbesserten sich durch beide

Interventionen gleichwertig (267). Weitere Studien zu ernährungstherapeutischen Ansätzen beschäftigten sich mit einer Low-FODMAP Ernährung (geringe Einnahme fermentierbarer Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) (268), der Einnahme von extra nativem Olivenöl (269) sowie der Ernährung mit einer Ur-Weizenart (Khorasan) (270), wobei all diese Ernährungsumstellungen FIQ-Verbesserungen bzw. eine Schmerzlinderung mit sich brachten (268-270). Auch eine vegetarische Ernährung in Kombination mit Rumpfstabilisierungsübungen konnte zu einer Verbesserung der Schmerzen führen (271). Bei einer Studie von Donaldson et al. zur Wirkung roh-veganer Ernährung bei FMS konnte nach der Intervention, welche über 7 Monate andauerte, eine Besserung des FIQ sowie der Vitalität, Mobilität und der Lebensqualität gezeigt werden (272). Auch in einer Studie von Hänninen et al. konnte eine Abnahme des Körpergewichts, der Gelenksteifigkeit und der Schmerzen sowie eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens durch vegane Ernährung gezeigt werden, wobei sich die Symptome nach erneutem Beginn einer omnivoren Ernährung wieder verschlechterten (273). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer Studie von Kaatinen et al. gezeigt, in der sich hier neben den Schmerzen auch die Schlafqualität und Morgenmüdigkeit verbesserten (274). Shapiro et al. konnten darstellen, dass ein Gewichtsverlust durch eine Kalorienaufnahme von 1500-1800 kcal im Rahmen einer regelmäßigen Beratung zu körperlicher Aktivität und Ernährung bei FMS-Patient*innen die Schmerzen verringern und eine Verbesserung von Angst- und Depressionssymptomen sowie der Lebensqualität mit sich bringen kann. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Studien von Senna et al. sowie Stubbs et al. (275, 276). Es kann somit vermutet werden, dass eine Fastentherapie mit einer anschließenden langfristigen und geplanten Ernährungsumstellung im Sinne der oben genannten Ernährungskonzepte einen großen Nutzen für die langfristige Symptomverbesserung bei FMS mit sich bringen könnte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse sich in die bereits in anderen Studien nachgewiesenen Effekte einer Fastentherapie einreihen und auf einen positiven Therapieeffekt des Fastens bei FMS hindeuten könnten.

5 Schlussfolgerung und Ausblick

Wie einleitend erwähnt befinden sich FMS-Patient*innen in einer Negativspirale, in der sich Vermeidungsverhalten, negative Emotionen und die Symptome des FMS gegenseitig verstärken (145-147). Die Optionen der therapeutischen Maßnahmen bei FMS sind noch immer sehr begrenzt und die Erkrankung ist nicht heilbar. Eine wirksame Therapie muss die erwähnte Negativspirale durchbrechen, um den Schweregrad der Erkrankung nachhaltig zu verringern. Positive Emotionen bzw. ein positiver Affekt sollten verbessert werden und depressive Symptome vermindert, so dass es zu einer vermehrten körperlichen Aktivität, einer höheren Resilienz und zu einem geringeren Schweregrad des FMS und weniger Schmerzen kommen kann (47, 277-279). Bei den hier beobachteten Proband*innen konnte gezeigt werden, dass einige gewünschte Effekte nach einer Fastentherapie im stationären Setting auftraten und vor allem die Verbesserungen der Krankheitsaktivität bzw. –schwere, insbesondere der Schmerzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch längerfristig (bis zu 12 Monaten) aufrecht erhalten werden konnten. In der Gesamtschau zeigten sich bei den Proband*innen im unkontrollierten Studiendesign verbesserte Krankheitsbewältigungsstrategien sowie eine verbesserte Lebensqualität, einhergehend mit einem besseren subjektiven Gesundheitszustand bei geringerer Krankheitsaktivität. Dabei ist zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns keine kausalen Zusammenhänge, sondern lediglich Assoziationen festgestellt werden können. Vor dem Hintergrund der schwachen Studienlage zum Fasten bei FMS kann diese Arbeit jedoch eine Grundlage für weitere Forschungsansätze darstellen. Die Fastentherapie könnte sich als vielversprechender Therapieansatz für FMS erweisen. Das geringe Nebenwirkungsspektrum und der individualisierte, biopsychosoziale Charakter entsprechen den in den Leitlinien gestellten Ansprüchen (1) an eine Therapie. Außerdem könnte die Anwendung dieser Therapie bei entsprechender Wirksamkeit und Symptomlinderung dazu führen, dass FMS-Patient*innen weniger und vor allem unwirksame Versorgungsangebote wahrnehmen und damit einhergehende indirekte und direkte Kosten verringert werden (10-13, 280).

Um jedoch die Machbarkeit und Sicherheit der Intervention auch in anderen Kontexten, z.B. in der ambulanten Versorgung, zu untersuchen und die Effektivität und Kosteneffizienz einer Fastentherapie zu eruieren, bedarf es jedoch weiterer klinischer Forschung. Folgestudien sollten in einem Design höherer Evidenz konzipiert sein und

auch die Wirkung von zusätzlichen weiterführenden, ambulanten Therapien und langfristigen Ernährungsumstellungen untersuchen, um den Weg für eine bessere Versorgung von FMS-Patient*innen zu ebnen.

Literaturverzeichnis

1. Schmerzgesellschaft. D. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Available from: <http://www.wawmf.org/leitlinien/detail/II/145-004.html> 2017.
2. Hauser W, Zimmer C, Felde E, Kollner V. [What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association]. *Schmerz*. 2008;22(2):176-83.
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
5. Wolfe F, Walitt BT, Rasker JJ, Katz RS, Häuser W. The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia (FM) and FM Severity. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1494-501.
6. Eich W, Bar KJ, Bernateck M, Burgmer M, Dextl C, Petzke F, Sommer C, Winkelmann A, Hauser W. [Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz*. 2017;31(3):231-8.
7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29.
8. Wolfe F, Braehler E, Hinz A, Hauser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):777-85.
9. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Hauser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203755.
10. Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):117.
11. Boyer AL, Mira MAP, Calatayud NP, Lopez-Roig S, Cantero MCT. Comparing fibromyalgia patients from primary care and rheumatology settings: clinical and psychosocial features. *Rheumatology International*. 2009;29(10):1151-60.
12. Lacasse A, Bourgault P, Choinière M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:168.
13. Knight T, Schaefer C, Chandran A, Zlateva G, Winkelmann A, Perrot S. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:171-80.
14. Marschall U, Arnold B, Hauser W. [Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009]. *Schmerz*. 2011;25(4):402-4, 6-10.
15. Berger A, Sadosky A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and patterns of healthcare utilization of patients with fibromyalgia in general practitioner settings in Germany. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2489-99.
16. Müller A, Hartmann M, Eich W. Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS). *Der Schmerz*. 2000;14(2):77-83.
17. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1560-70.
18. Külekçiöglü S. Diagnostic difficulty, delayed diagnosis, and increased tendencies of surgical treatment in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):831-7.
19. Martinez-Lavin M. Centralized nociplastic pain causing fibromyalgia: an emperor with no cloths? *Clin Rheumatol*. 2022;41(12):3915-7.

20. Uceyler N, Burgmer M, Friedel E, Greiner W, Petzke F, Sarholz M, Schiltenswolf M, Winkelmann A, Sommer C, Hauser W. [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups]. *Schmerz*. 2017;31(3):239-45.
21. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-S15.
22. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114-29.
23. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):68-75.
24. Aoki Y, Inokuchi R, Suwa H. Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2013;213(3):242-8.
25. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot thickens! *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3167-71.
26. Üceyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(6):1857-67.
27. Caro XJ, Winter EF. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(7):1945-54.
28. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*. 2013;154(11):2310-6.
29. Kosmidis ML, Koutsogeorgopoulou L, Alexopoulos H, Mamali I, Vlachoyiannopoulos PG, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Dalakas MC. Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study. *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2):143-7.
30. Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Avoni P, Liguori R. Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle Nerve*. 2014;49(5):757-9.
31. Serra J, Collado A, Sola R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, Quiles C, Bostock H. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol*. 2014;75(2):196-208.
32. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia: When Distress Becomes (Un)sympathetic Pain. *Pain Res Treat*. 2012;2012:981565.
33. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(5):297-305.
34. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Uceyler N, Malik RA, Alam U. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):933-40.
35. Martínez-Lavín M. Dorsal root ganglia: fibromyalgia pain factory? *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):783-7.
36. Uceyler N. Small fiber pathology--a culprit for many painful disorders? *Pain*. 2016;157 Suppl 1:S60-S6.
37. Lattanzio SM. Fibromyalgia Syndrome: A Metabolic Approach Grounded in Biochemistry for the Remission of Symptoms. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:198.
38. Schwarz MJ, Spath M, Muller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett*. 1999;259(3):196-8.
39. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;24(3):555-9.
40. Heller HL, Borges AR, Franco LOA, Aucelio JPDO, Vargas MIA, Lorga RN, Sales MB, Do Nascimento NV, Netto GFRB, Passos BC. Role of Cognitive Behavioral Therapy in Fibromyalgia: A Systematic Review. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2021;11(4):169-87.

41. Krasselt M, Baerwald C. [Fibromyalgia: current recommendations for diagnosis and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(15):1103-8.
42. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2482-8.
43. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):845-7.
44. McBETH J, Morris S, Benjamin S, Silman AJ, Macfarlane GJ. Associations between adverse events in childhood and chronic widespread pain in adulthood: are they explained by differential recall? *The Journal of Rheumatology.* 2001;28(10):2305-9.
45. Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC. Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat.* 2012;2012:486590.
46. Chang M-H, Hsu J-W, Huang K-L, Su T-P, Bai Y-M, Li C-T, Yang AC, Chang W-H, Chen T-J, Tsai S-J, Chen M-H. Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. *The Journal of Pain.* 2015;16(9):895-902.
47. Vancampfort D, McGrath RL, Hemmings L, Gillis V, Bernar K, Van Damme T. Physical activity correlates in people with fibromyalgia: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2022;1-10.
48. Lombardo M, Feraco A, Ottaviani M, Rizzo G, Camajani E, Caprio M, Armani A. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. *Nutrients.* 2022;14(15).
49. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):216.
50. Malin K, Littlejohn GO. Stress modulates key psychological processes and characteristic symptoms in females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6 Suppl 79):64-71.
51. Wolfe F, Hawley DJ. Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 1998;57(2):S88-S91.
52. Kundakci B, Hall M, Atzeni F, Branco J, Buskila D, Clauw D, Crofford LJ, Fitzcharles M-A, Georgopoulos V, Gerwin RD, Kosek E, Macfarlane GJ, Neal C, Rudin NJ, Ryan S, da Silva JAP, Taylor AM, Turk DC, Whibley D, Doherty M, Zhang W, Abhishek A. International, multidisciplinary Delphi consensus recommendations on non-pharmacological interventions for fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2022;57:152101.
53. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(2):318-28.
54. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, Ko G, Moulin DE, Panopalis P, Proulx J, Shir Y. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):119-26.
55. Petzke F, Brückle W, Eidmann U, Heldmann P, Köllner V, Kühn T, Kühn-Becker H, Strunk-Richter M, Schiltenswolf M, Settan M, von Wachter M, Weigl M, Häuser W. Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung beim Fibromyalgiesyndrom. *Der Schmerz.* 2017;31(3):246-54.
56. von Wachter M, Hendrichke A. Psychoedukation. *Psychoedukation bei chronischen Schmerzen: Manual und Materialien.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 5-10.
57. Draheim N, Ebinger F, Schnöbel-Müller E, Wolf B, Häuser W. Definition, Diagnostik und Therapie von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und des (sog.) Fibromyalgiesyndroms bei Kindern und Jugendlichen. *Der Schmerz.* 2017;31(3):296-307.
58. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(1):47-56.
59. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:27.

60. Schiltenswolf M, Eidmann U, Kollner V, Kuhn T, Offenbacher M, Petzke F, Sarholz M, Weigl M, Wolf B, Hauser W. [Multimodal therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz*. 2017;31(3):285-8.
61. (SEG 4) Sozialmedizinische Expertengruppe 4 „Vergütung und Abrechnung“ der MDK-Gemeinschaft. Begutachtung des OPS-Komplexxodes 8-918 Multimodale Schmerztherapie 2017 [updated 25.04.2019. Available from: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/BegHilfe OPS_8-918_MMS_171128_ergaenzt_190425.pdf.
62. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Holz G, Kuhn C, Lischka E, Lischka N, Lutzner H, May W, Ritzmann-Widderich M, Stange R, Wessel A, Boschmann M, Peper E, Michalsen A, Medical Association for F, Nutrition. Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(6):434-43.
63. Lütznert H. Fasten als Erlebnis, medizinische Prävention und Therapie – Grundlagen und Methodik. In: Stange R, Leitzmann C, editors. *Ernährung und Fasten als Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 169-80.
64. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(6):444-53.
65. Koppold DA, Kandil FI, Güttler O, Müller A, Steckhan N, Meiß S, Breinlinger C, Nelle E, Hartmann AM, Jeitler M, Hanslian E, Fischer JM, Michalsen A, Kessler CS. Effects of Prolonged Fasting during Inpatient Multimodal Treatment on Pain and Functional Parameters in Knee and Hip Osteoarthritis: A Prospective Exploratory Observational Study. *Nutrients*. 2023;15(12).
66. Jeitler M, Lauche R, Hohmann C, Choi KA, Schneider N, Steckhan N, Rathjens F, Anheyer D, Paul A, von Scheidt C, Ostermann T, Schneider E, Koppold-Liebscher D, Kessler CS, Dobos G, Michalsen A, Cramer H. A Randomized Controlled Trial of Fasting and Lifestyle Modification in Patients with Metabolic Syndrome: Effects on Patient-Reported Outcomes. *Nutrients*. 2022;14(17).
67. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209353.
68. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Koordination des Stoffwechsels. *Stryer Biochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 801-28.
69. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014;19(2):181-92.
70. Mathias D. Energiegewinnung bei Nahrungsmangel. *Fit und gesund von 1 bis Hundert: Ernährung und Bewegung - Aktuelles medizinisches Wissen zur Gesundheit*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 11-.
71. Owen OE, Smalley KJ, D'Alessio DA, Mozzoli MA, Dawson EK. Protein, fat, and carbohydrate requirements during starvation: anaplerosis and cataplerosis. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(1):12-34.
72. Steiniger J, Schneider A, Bergmann S, Boschmann M, Janietz K. [Effects of fasting and endurance training on energy metabolism and physical fitness in obese patients]. *Forsch Komplementmed*. 2009;16(6):383-90.
73. Wilhelmi de Toledo F. Physiologie des Fastens. In: Stange R, Leitzmann C, editors. *Ernährung und Fasten als Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 181-96.
74. Lischka E, Lischka N. Fasten als Therapie – Indikationen und klinische Ergebnisse. In: Stange R, Leitzmann C, editors. *Ernährung und Fasten als Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 197-205.
75. Wei M, Fabrizio P, Hu J, Ge H, Cheng C, Li L, Longo VD. Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. *PLoS Genet*. 2008;4(1):e13.
76. Michalsen A. Prolonged fasting as a method of mood enhancement in chronic pain syndromes: a review of clinical evidence and mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(2):80-7.
77. Gredilla R, Sanz A, Lopez-Torres M, Barja G. Caloric restriction decreases mitochondrial free radical generation at complex I and lowers oxidative damage to mitochondrial DNA in the rat heart. *FASEB J*. 2001;15(9):1589-91.

78. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med (Berl)*. 2005;83(11):876-86.
79. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
80. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132(1):27-42.
81. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(11):707-19.
82. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res*. 2013;209(3):253-8.
83. Michalsen A, Schneider S, Rodenbeck A, Ludtke R, Huether G, Dobos GJ. The short-term effects of fasting on the neuroendocrine system in patients with chronic pain syndromes. *Nutr Neurosci*. 2003;6(1):11-8.
84. Spark RF, Arky RA, Boulter PR, Saudek CD, O'Brian JT. Renin, aldosterone and glucagon in the natriuresis of fasting. *N Engl J Med*. 1975;292(25):1335-40.
85. Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol*. 2008;22(5):1023-31.
86. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem*. 2005;16(3):129-37.
87. Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, Michalsen A. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(9):618-24.
88. Stange R, Pflugbeil C, Michalsen A, Uehleke B. Therapeutic fasting in patients with metabolic syndrome and impaired insulin resistance. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(6):421-6.
89. Palmblad J, Levi L, Burger A, Melander A, Westgren U, von Schenck H, Skude G. Effects of total energy withdrawal (fasting) on the levels of growth hormone, thyrotropin, cortisol, adrenaline, noradrenaline, T4, T3, and rT3 in healthy males. *Acta Med Scand*. 1977;201(1-2):15-22.
90. Rondeel JM, Heide R, de Greef WJ, van Toor H, van Haasteren GA, Klootwijk W, Visser TJ. Effect of starvation and subsequent refeeding on thyroid function and release of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology*. 1992;56(3):348-53.
91. Żychowska M, Rola R, Borkowska A, Tomczyk M, Kortas J, Anczykowska K, Pilis K, Kowalski K, Pilch W, Antosiewicz J. Fasting and Exercise Induce Changes in Serum Vitamin D Metabolites in Healthy Men. *Nutrients*. 2021;13(6).
92. Arankalle D, Tewani GR, Nair PM, Wardle J. Outcomes of a Medically Supervised Fasting Module on Healthy Females in a Controlled Residential Environment: A Brief Report. *Perm J*. 2021;25.
93. Tewani GR, Silwal K, Sharma G, Yadav D, Siddiqui A, Kriplani S, Nathani VV, Sharma N, Keswani J, Sharma H, Nair PM. Effect of Medically Supervised Prolonged Fasting Therapy on Vitamin D, B12, Body Weight, Body Mass Index, Vitality and Quality of Life: A Randomized Control Trial. *Nutr Metab Insights*. 2022;15:11786388221130560.
94. Huether G, Zhou D, Schmidt S, Wiltfang J, Ruther E. Long-term food restriction down-regulates the density of serotonin transporters in the rat frontal cortex. *Biol Psychiatry*. 1997;41(12):1174-80.
95. Ishida A, Nakajima W, Takada G. Short-term fasting alters neonatal rat striatal dopamine levels and serotonin metabolism: an in vivo microdialysis study. *Brain Res Dev Brain Res*. 1997;104(1-2):131-6.
96. Curzon G, Joseph MH, Knott PJ. Effects of immobilization and food deprivation on rat brain tryptophan metabolism. *J Neurochem*. 1972;19(8):1967-74.
97. Huether G, Schmidt S, Ruther E. Nutritional Effects on Central Serotonergic Activity: A Hypothesis on the Unconscious Self-manipulation of Mood by Food Intake and Dietary Selection. *Nutr Neurosci*. 1998;1(1):3-7.
98. Schweiger U, Broocks A, Tuschl RJ, Pirke KM. Serotonin turnover in rat brain during semistarvation with high-protein and high-carbohydrate diets. *J Neural Transm*. 1989;77(2-3):131-9.
99. Komaki G, Tamai H, Sumioki H, Mori T, Kobayashi N, Mori K, Mori S, Nakagawa T. Plasma beta-endorphin during fasting in man. *Horm Res*. 1990;33(6):239-43.

100. Molina PE, Hashiguchi Y, Meijerink WJ, Naukam RJ, Boxer R, Abumrad NN. Modulation of endogenous opiate production: effect of fasting. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;207(1):312-7.
101. Hargraves WA, Hentall ID. Analgesic effects of dietary caloric restriction in adult mice. *Pain.* 2005;114(3):455-61.
102. de los Santos-Arteaga M, Sierra-Dominguez SA, Fontanella GH, Delgado-Garcia JM, Carrion AM. Analgesia induced by dietary restriction is mediated by the kappa-opioid system. *J Neurosci.* 2003;23(35):11120-6.
103. Hamm RJ, Knisely JS. The analgesia produced by food deprivation in 4-month old, 14-month old, and 24-month old rats. *Life Sci.* 1986;39(17):1509-15.
104. Mizuno TM, Makimura H, Silverstein J, Roberts JL, Lopingco T, Mobbs CV. Fasting Regulates Hypothalamic Neuropeptide Y, Agouti-Related Peptide, and Proopiomelanocortin in Diabetic Mice Independent of Changes in Leptin or Insulin1. *Endocrinology.* 1999;140(10):4551-7.
105. Taylor BK, Abhyankar SS, Vo N-TT, Kriedt CL, Churi SB, Urban JH. Neuropeptide Y acts at Y1 receptors in the rostral ventral medulla to inhibit neuropathic pain. *Pain.* 2007;131(1):83-95.
106. Lee JY, Lee GJ, Nakamura A, Lee PR, Kim Y, Won CH, Furue H, Oh SB. Involvement of cannabinoid type 1 receptor in fasting-induced analgesia. *Mol Pain.* 2020;16:1744806920969476.
107. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):73-83.
108. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2004;27(10):589-94.
109. Mattson MP, Duan W, Lee J, Guo Z. Suppression of brain aging and neurodegenerative disorders by dietary restriction and environmental enrichment: molecular mechanisms. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(7):757-78.
110. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev.* 2009;59(2):293-315.
111. Landgrave-Gómez J, Mercado-Gómez OF, Vázquez-García M, Rodríguez-Molina V, Córdova-Dávalos L, Arriaga-Ávila V, Miranda-Martínez A, Guevara-Guzmán R. Anticonvulsant Effect of Time-Restricted Feeding in a Pilocarpine-Induced Seizure Model: Metabolic and Epigenetic Implications. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:7.
112. Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, Da Sacco S, Mirisola M, Quinn DI, Dorff TB, Kopchick JJ, Longo VD. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell.* 2014;14(6):810-23.
113. Tinkum KL, Stemler KM, White LS, Loza AJ, Jeter-Jones S, Michalski BM, Kuzmicki C, Pless R, Stappenbeck TS, Piwnica-Worms D, Piwnica-Worms H. Fasting protects mice from lethal DNA damage by promoting small intestinal epithelial stem cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(51):E7148-54.
114. Michalsen A, Li C, Kaiser K, Ludtke R, Meier L, Stange R, Kessler C. In-Patient Treatment of Fibromyalgia: A Controlled Nonrandomized Comparison of Conventional Medicine versus Integrative Medicine including Fasting Therapy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:908610.
115. Michalsen A, Riegert M, Lüdtkke R, Bäcker M, Langhorst J, Schwickert M, Dobos GJ. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med.* 2005;5:22.
116. Schmidt S, Stange R, Lischka E, Kiehntopf M, Deufel T, Loth D, Uhlemann C. [Uncontrolled clinical study of the efficacy of ambulant fasting in patients with osteoarthritis]. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(2):87-94.
117. Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):1-10.
118. Li C, Ostermann T, Hardt M, Ludtke R, Broecker-Preuss M, Dobos G, Michalsen A. Metabolic and psychological response to 7-day fasting in obese patients with and without metabolic syndrome. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):413-20.
119. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Goutzourelas N, Tekos F, Vassi E, Mesnage R, Kouretas D. Influence of Long-Term Fasting on Blood Redox Status in Humans. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(6).

120. Michalsen A, Frey UH, Merse S, Siffert W, Dobos GJ. Hunger and mood during extended fasting are dependent on the GNB3 C825T polymorphism. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(3):184-8.
121. Mesnage R, Grundler F, Schwiertz A, Le Maho Y, Wilhelmi de Toledo F. Changes in human gut microbiota composition are linked to the energy metabolic switch during 10 d of Buchinger fasting. *J Nutr Sci.* 2019;8:e36.
122. Davis LM, Pauly JR, Readnower RD, Rho JM, Sullivan PG. Fasting is neuroprotective following traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2008;86(8):1812-22.
123. Plunet WT, Streijger F, Lam CK, Lee JH, Liu J, Tetzlaff W. Dietary restriction started after spinal cord injury improves functional recovery. *Exp Neurol.* 2008;213(1):28-35.
124. Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li XJ, Mattson MP. Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(5):2911-6.
125. Choi IY, Lee C, Longo VD. Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;455:4-12.
126. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1109-14.
127. Finnell JS, Saul BC, Goldhamer AC, Myers TR. Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2018;18(1):67.
128. Michalsen A, Hoffmann B, Moebus S, Backer M, Langhorst J, Dobos GJ. Incorporation of fasting therapy in an integrative medicine ward: evaluation of outcome, safety, and effects on lifestyle adherence in a large prospective cohort study. *J Altern Complement Med.* 2005;11(4):601-7.
129. Michalsen A, Weidenhammer W, Melchart D, Langhorst J, Saha J, Dobos G. [Short-term therapeutic fasting in the treatment of chronic pain and fatigue syndromes--well-being and side effects with and without mineral supplements]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2002;9(4):221-7.
130. Isner JM, Sours HE, Paris AL, Ferrans VJ, Roberts WC. Sudden, unexpected death in avid dieters using the liquid-protein-modified-fast diet. Observations in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation.* 1979;60(6):1401-12.
131. Biedrzycki OJ, Sheaff M. Sudden death during prolonged religious fasting. *Am J Forensic Med Pathol.* 2010;31(4):385-7.
132. Galosi E, Truini A, Di Stefano G. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Small Fibre Impairment in Patients with Fibromyalgia. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5).
133. Martínez-Lavín M. Is fibromyalgia an autoimmune illness? *Clinical Rheumatology.* 2021;40(10):3865-6.
134. Assavarittirong C, Samborski W, Grygiel-Górniak B. Oxidative Stress in Fibromyalgia: From Pathology to Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:1582432.
135. Fernandez-Araque A, Verde Z, Torres-Ortega C, Sainz-Gil M, Velasco-Gonzalez V, Gonzalez-Bernal JJ, Mielgo-Ayuso J. Effects of Antioxidants on Pain Perception in Patients with Fibromyalgia-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(9).
136. Pappolla MA, Manchikanti L, Candido KD, Grieg N, Seffinger M, Ahmed F, Fang X, Andersen C, Trescot AM. Insulin Resistance is Associated with Central Pain in Patients with Fibromyalgia. *Pain Physician.* 2021;24(2):175-84.
137. Acosta-Manzano P, Segura-Jiménez V, Estévez-López F, Álvarez-Gallardo IC, Soriano-Maldonado A, Borges-Cosic M, Gavilán-Carrera B, Delgado-Fernández M, Aparicio VA. Do women with fibromyalgia present higher cardiovascular disease risk profile than healthy women? The al-Andalus project. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):S61-S7.
138. Hernando-Garijo I, Jiménez-Del-Barrio S, Mingo-Gómez T, Medrano-de-la-Fuente R, Ceballos-Laita L. Effectiveness of non-pharmacological conservative therapies in adults with fibromyalgia: A systematic review of high-quality clinical trials. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2022;35(1):3-20.
139. Mascarenhas RO, Souza MB, Oliveira MX, Lacerda AC, Mendonca VA, Henschke N, Oliveira VC. Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):104-12.

140. Whibley D, Dean LE, Basu N. Management of Widespread Pain and Fibromyalgia. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2016;2(4):312-20.
141. Kundakci B, Kaur J, Goh SL, Hall M, Doherty M, Zhang W, Abhishek A. Efficacy of nonpharmacological interventions for individual features of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Pain*. 2022;163(8):1432-45.
142. Gordon S, Brown R, Hogan M, Menzies V. Mindfulness as a Symptom Management Strategy for Fibromyalgia: An Integrative Review. *Journal of Holistic Nursing*. 0(0):08980101221123833.
143. Ablin JN, Amital H, Ehrenfeld M, Aloush V, Elkayam O, Langevitz P, Mevorach D, Mader R, Sachar T, Amital D, Buskila D, Israeli Rheumatology A. [Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome]. *Harefuah*. 2013;152(12):742-7, 51, 50.
144. de Miquel CA, Campayo J, Florez MT, Arguelles JM, Tarrío EB, Montoya MG, Martín A, Salio AM, Fuentes JV, Alberch EA, de la Camara AG. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(2):108-20.
145. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):25.
146. Luciano JV, Martínez N, Peñarrubia-María MT, Fernández-Vergel R, García-Campayo J, Verduras C, Blanco ME, Jiménez M, Ruiz JM, del Hoyo YL, Serrano-Blanco A. Effectiveness of a Psychoeducational Treatment Program Implemented in General Practice for Fibromyalgia Patients: A Randomized Controlled Trial. *The Clinical Journal of Pain*. 2011;27(5):383-91.
147. Galvez-Sanchez CM, Duschek S, Reyes Del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;12:117-27.
148. Kop WJ, Lyden A, Berlin AA, Ambrose K, Olsen C, Gracely RH, Williams DA, Clauw DJ. Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):296-303.
149. Wolfe F, Hawley DJ. Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*. 1998;57 Suppl 2:88-91.
150. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, Vartiainen M, Brunner E, Vahtera J. Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study. *J Psychosom Res*. 2004;57(5):417-22.
151. Stellman S, Ellis B, Dawson H, Kocsis A, Mundra J, Hill C, Sahota K, Douglas S. Piloting a new model of personalised care for people with fibromyalgia in primary care with secondary care multidisciplinary support. *Musculoskeletal Care*. 2022.
152. Turner JA, Anderson ML, Balderson BH, Cook AJ, Sherman KJ, Cherkin DC. Mindfulness-based stress reduction and cognitive behavioral therapy for chronic low back pain: similar effects on mindfulness, catastrophizing, self-efficacy, and acceptance in a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157(11):2434-44.
153. Russell D, Alvarez Gallardo IC, Wilson I, Hughes CM, Davison GW, Sanudo B, McVeigh JG. 'Exercise to me is a scary word': perceptions of fatigue, sleep dysfunction, and exercise in people with fibromyalgia syndrome-a focus group study. *Rheumatol Int*. 2018;38(3):507-15.
154. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F, Langhorst J, Weiss T, Thoma R, Winkelmann A. [German fibromyalgia consumer reports. Benefits and harms of fibromyalgia syndrome therapies]. *Schmerz*. 2012;26(2):150-9.
155. Montesó-Curto P, García-Martínez M, Romaguera S, Mateu ML, Cubí-Guillén MT, Sarrió-Colas L, Lladser AN, Bradley S, Panisello-Chavarria ML. Problems and solutions for patients with fibromyalgia: Building new helping relationships. *Journal of advanced nursing*. 2018;74(2):339-49.
156. Michalsen A, Schlegel F, Rodenbeck A, Ludtke R, Huether G, Teschler H, Dobos GJ. Effects of short-term modified fasting on sleep patterns and daytime vigilance in non-obese subjects: results of a pilot study. *Ann Nutr Metab*. 2003;47(5):194-200.
157. Michalsen A, Kuhlmann MK, Ludtke R, Backer M, Langhorst J, Dobos GJ. Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion. *Nutr Neurosci*. 2006;9(5-6):195-200.
158. Teng NI, Shahar S, Manaf ZA, Das SK, Taha CS, Ngah WZ. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol Behav*. 2011;104(5):1059-64.

159. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
160. (ABI.) AdeU. VERORDNUNG (EU) 2016/679 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung).
161. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
162. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S154-62.
163. Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P. Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol*. 2000;27(8):1984-8.
164. Oesch P. Assessments in der Rehabilitation. Band 2, Bewegungsapparat / Peter Oesch (Hrsg.). 3., überarbeitete und ergänzte Auflage ed2017.
165. Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1304-11.
166. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004;8(4):283-91.
167. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
168. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.
169. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
170. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP, Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R, editors. *Abk HADS-D. Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie*; 2016: Hogrefe Verlag.
171. Hinz A, Brahler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res*. 2011;71(2):74-8.
172. Petermann F. Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (HADS-D). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2011;59(3):251-3.
173. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom*. 2015;84(3):167-76.
174. Röhrle B. Wohlbefinden/ Well-being. *Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention: Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden 2018*;Version: 1.0. BZGA - Federal Centre for Health Education.
175. Camfield L, Skevington SM. On Subjective Well-being and Quality of Life. *Journal of Health Psychology*. 2008;13(6):764-75.
176. Bech P. Health-related quality of life measurements in the assessment of pain clinic results. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(9):893-6.
177. Blom EH, Bech P, Hogberg G, Larsson JO, Serlachius E. Screening for depressed mood in an adolescent psychiatric context by brief self-assessment scales--testing psychometric validity of WHO-5 and BDI-6 indices by latent trait analyses. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:149.
178. Lucas-Carrasco R, Allerup P, Bech P. The Validity of the WHO-5 as an Early Screening for Apathy in an Elderly Population. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012:171857.
179. Omani-Samani R, Maroufizadeh S, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Amini P. The WHO-5 Well-Being Index: A Validation Study in People with Infertility. *Iran J Public Health*. 2019;48(11):2058-64.
180. Kemper CJ, Brähler E, Zenger M. *Psychologische und sozialwissenschaftliche Kurzskalen: Standardisierte Erhebungsinstrumente für Wissenschaft und Praxis: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*; 2015.
181. Heintz S, Wunder N. Mit der Lizenz zum Testen. *PiD - Psychotherapie im Dialog*. 2012;13(01):81-5.

182. Bech P, Olsen LR, Kjoller M, Rasmussen NK. Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: a comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five Well-Being Scale. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(2):85-91.
183. Kabat-Zinn J. *Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future.* 2003.
184. Schmidt S. Was ist Achtsamkeit? Herkunft, Praxis und Konzeption. *Sucht.* 2014;60(1):13-9.
185. Michalak J, Heidenreich T, Ströhle G, Nachtigall C. Die deutsche Version der Mindful Attention and Awareness Scale (MAAS) Psychometrische Befunde zu einem Achtsamkeitsfragebogen. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie.* 2008;37(3):200-8.
186. Majeed MH, Ali AA, Sudak DM. Mindfulness-based interventions for chronic pain: Evidence and applications. *Asian Journal of Psychiatry.* 2018;32:79-83.
187. Baer RA. Mindfulness training as a clinical intervention: A conceptual and empirical review. *Clinical psychology: Science and practice.* 2003;10(2):125.
188. Michalak J, Heidenreich T, Ströhle G, Nachtigall C. MAAS-Mindful Attention and Awareness Scale-deutsche Version. 2011.
189. Beierlein C, Kemper CJ, Kovaleva A, Rammstedt B. Short scale for measuring general self-efficacy beliefs (ASKU). *methods, data, analyses.* 2013;7(2):28.
190. Luszczynska A, Benight CC, Cieslak R. Self-efficacy and health-related outcomes of collective trauma: a systematic review. *European Psychologist.* 2009;14(1):51.
191. Banik A, Schwarzer R, Knoll N, Czekierda K, Luszczynska A. Self-efficacy and quality of life among people with cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Rehabil Psychol.* 2018;63(2):295-312.
192. Magaletta PR, Oliver JM. The hope construct, will, and ways: their relations with self-efficacy, optimism, and general well-being. *J Clin Psychol.* 1999;55(5):539-51.
193. Skaalvik EM, Skaalvik S. Dimensions of teacher self-efficacy and relations with strain factors, perceived collective teacher efficacy, and teacher burnout. *Journal of educational psychology.* 2007;99(3):611.
194. Turner JA, Ersek M, Kemp C. Self-efficacy for managing pain is associated with disability, depression, and pain coping among retirement community residents with chronic pain. *J Pain.* 2005;6(7):471-9.
195. Shelby RA, Somers TJ, Keefe FJ, Pells JJ, Dixon KE, Blumenthal JA. Domain specific self-efficacy mediates the impact of pain catastrophizing on pain and disability in overweight and obese osteoarthritis patients. *J Pain.* 2008;9(10):912-9.
196. Schwarzer R. *Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung.* 1999.
197. Beierlein C, Kovaleva A, Kemper CJ, Rammstedt B. Ein Messinstrument zur Erfassung subjektiver Kompetenzerwartungen: Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzskala (ASKU). 2012.
198. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe:* Springer-Verlag; 2011.
199. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik:* Springer Berlin Heidelberg; 2019.
200. Kaplan RM, Schmidt SM, Cronan TA. Quality of well being in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2000;27(3):785-9.
201. Erdrich S, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):181.
202. Salvat I, Zaldivar P, Monterde S, Montull S, Miralles I, Castel A. Functional status, physical activity level, and exercise regularity in patients with fibromyalgia after Multidisciplinary treatment: retrospective analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2017;37(3):377-87.
203. Burckhardt CS, Bjelle A. Education programmes for fibromyalgia patients: description and evaluation. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(4):935-55.
204. Serrat M, Albajes K, Navarrete J, Almirall M, Lluch Girbes E, Neblett R, Luciano JV, Moix J, Feliu-Soler A. Effectiveness of two video-based multicomponent treatments for fibromyalgia: The added value of cognitive restructuring and mindfulness in a three-arm randomised controlled trial. *Behav Res Ther.* 2022;158:104188.

205. Rodero B, García-Campayo J, Casanueva B, del Hoyo YL, Serrano-Blanco A, Luciano JV. Validation of the Spanish version of the Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ) for the assessment of acceptance in fibromyalgia. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010;8(1):37.
206. Martínez-Lavin M. Holistic Treatment of Fibromyalgia Based on Physiopathology: An Expert Opinion. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(5):204-7.
207. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Rodríguez-Munoz MF, Grupo I. [Use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) to evaluate anxiety and depression in fibromyalgia patients]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5(2):107-14.
208. Taylor AG, Adelstein KE, Fischer-White TG, Murugesan M, Anderson JG. Perspectives on Living With Fibromyalgia. *Glob Qual Nurs Res*. 2016;3:2333393616658141.
209. Van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P, Vingerhoets A, Lysens R, Vertommen H. Daily hassles reported by chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients in tertiary care: a controlled quantitative and qualitative study. *Psychother Psychosom*. 2002;71(4):207-13.
210. Fletcher JS, Banasik JL. Exercise self-efficacy. *Clinical excellence for nurse practitioners: the international journal of NPACE*. 2001;5(3):134-43.
211. Santorelli S. Mindfulness-based stress reduction (MBSR): Standards of practice: Center for Mindfulness in Medicine, Health Care & Society, University of ...; 2014.
212. Dirk K, Cordula L. Arzneimittel-Nebenwirkungen : Eine organbezogene Übersicht. Eschborn: Govi-Verlag; 2023.
213. U.S. Department of Health and Human Services NIOH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf].
214. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(5):688.
215. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887-92.
216. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA*. 2001;286(7):821-30.
217. Auhuber TC. OPS 2020 Systematisches Verzeichnis : Operationen- und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin / herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe OPS des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) ; bearbeitet von Prof. Dr. med. Thomas Auhuber. Version 2020 - Stand: 18. Oktober 2019 ed. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2020.
218. Fanti M, Mishra A, Longo VD, Brandhorst S. Time-Restricted Eating, Intermittent Fasting, and Fasting-Mimicking Diets in Weight Loss. *Current Obesity Reports*. 2021;10(2):70-80.
219. Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, Groshen S, Mack WJ, Guen E, Di Biase S, Cohen P, Morgan TE, Dorff T, Hong K, Michalsen A, Laviano A, Longo VD. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017;9(377).
220. Eardley S, Bishop FL, Prescott P, Cardini F, Brinkhaus B, Santos-Rey K, Vas J, Von Ammon K, Hegyi G, Dragan S. A systematic literature review of complementary and alternative medicine prevalence in EU. *Complementary Medicine Research*. 2012;19(Suppl. 2):18-28.
221. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. (9. Dezember, 2022). Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland von 2011 bis 2021 [Graph]. In Statista. Zugriff am 13. Mai 2023, von <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1084430/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-deutschland/>.
222. Cormier S, Lavigne GL, Choinière M, Rainville P. Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain*. 2016;157(2):329-38.
223. Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation*. 2007;115(13):1819-22.

224. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet*. 2002;359(9308):781-5.
225. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9).
226. Kadayifci FZ, Bradley MJ, Onat AM, Shi HN, Zheng S. Review of nutritional approaches to fibromyalgia. *Nutr Rev*. 2022;80(12):2260-74.
227. Vetter TR, Mascha EJ. Bias, Confounding, and Interaction: Lions and Tigers, and Bears, Oh My! *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125(3):1042-8.
228. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(41):664-8.
229. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2017.
230. Vilarino GT, Branco JHL, de Souza LC, Andrade A. Effects of resistance training on the physical symptoms and functional capacity of patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci*. 2022.
231. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Exercise in warm water decreases pain and improves cognitive function in middle-aged women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6):823-30.
232. Tomas-Carus P, Häkkinen A, Gusi N, Leal A, Häkkinen K, Ortega-Alonso A. Aquatic training and detraining on fitness and quality of life in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(7):1044-50.
233. Segura-Jiménez V, Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Samos B, Femia P, Ruiz JR, Delgado-Fernández M. A warm water pool-based exercise program decreases immediate pain in female fibromyalgia patients: uncontrolled clinical trial. *Int J Sports Med*. 2013;34(7):600-5.
234. Tomas-Carus P, Gusi N, Häkkinen A, Häkkinen K, Leal A, Ortega-Alonso A. Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2008;40(4):248-52.
235. Romeyke T, Scheuer HC, Stummer H. Fibromyalgia with severe forms of progression in a multidisciplinary therapy setting with emphasis on hyperthermia therapy--a prospective controlled study. *Clin Interv Aging*. 2015;10:69-79.
236. Walz J, Hinzmann J, Haase I, Witte T. [Whole body hyperthermia in pain therapy. A controlled trial on patients with fibromyalgia]. *Schmerz*. 2013;27(1):38-45.
237. Jones KD, Sherman CA, Mist SD, Carson JW, Bennett RM, Li F. A randomized controlled trial of 8-form Tai chi improves symptoms and functional mobility in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1205-14.
238. Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Yinh J, Goldenberg DL, Lee Y, McAlindon T. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med*. 2010;363(8):743-54.
239. Astin JA, Berman BM, Bausell B, Lee WL, Hochberg M, Forsys KL. The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2257-62.
240. Lynch M, Sawynok J, Hiew C, Marcon D. A randomized controlled trial of qigong for fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R178.
241. Lazaridou A, Koulouris A, Dorado K, Chai P, Edwards RR, Schreiber KL. The Impact of a Daily Yoga Program for Women with Fibromyalgia. *Int J Yoga*. 2019;12(3):206-17.
242. Lazaridou A, Koulouris A, Devine JK, Haack M, Jamison RN, Edwards RR, Schreiber KL. Impact of daily yoga-based exercise on pain, catastrophizing, and sleep amongst individuals with fibromyalgia. *J Pain Res*. 2019;12:2915-23.
243. Perez-Aranda A, Feliu-Soler A, Montero-Marin J, Garcia-Campayo J, Andres-Rodriguez L, Borrás X, Rozadilla-Sacanell A, Penarrubia-Maria MT, Angarita-Osorio N, McCracken LM, Luciano JV. A randomized controlled efficacy trial of mindfulness-based stress reduction compared with an active control group and usual care for fibromyalgia: the EUDAIMON study. *Pain*. 2019;160(11):2508-23.
244. Jones KD, Mist SD, Casselberry MA, Ali A, Christopher MS. Fibromyalgia Impact and Mindfulness Characteristics in 4986 People with Fibromyalgia. *Explore (NY)*. 2015;11(4):304-9.
245. Park M, Zhang Y, Price LL, Bannuru RR, Wang C. Mindfulness is associated with sleep quality among patients with fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(3):294-301.

246. Pleman B, Park M, Han X, Price LL, Bannuru RR, Harvey WF, Driban JB, Wang C. Mindfulness is associated with psychological health and moderates the impact of fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1737-45.
247. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Hauser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD009796.
248. Amris K, Wæhrens EE, Christensen R, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Interdisciplinary rehabilitation of patients with chronic widespread pain: primary endpoint of the randomized, nonblinded, parallel-group IMPROvE trial. *Pain*. 2014;155(7):1356-64.
249. Anderson B, Strand LI, Råheim M. The Effect of Long-Term Body Awareness Training Succeeding a Multimodal Cognitive Behavior Program for Patients with Widespread Pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2007;15(3):19-29.
250. Cedraschi C, Desmeules J, Rapiti E, Baumgartner E, Cohen P, Finckh A, Allaz AF, Vischer TL. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):290-6.
251. Clarke-Jenssen AC, Mengshoel AM, Strumse YS, Forseth KO. Effect of a fibromyalgia rehabilitation programme in warm versus cold climate: a randomized controlled study. *J Rehabil Med*. 2014;46(7):676-83.
252. Keel PJ, Bodoky C, Gerhard U, Müller W. Comparison of Integrated Group Therapy and Group Relaxation Training for Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*. 1998;14(3):232-8.
253. Lemstra M, Olszynski WP. The Effectiveness of Multidisciplinary Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *The Clinical Journal of Pain*. 2005;21(2):166-74.
254. Lange M, Krohn-Grimberghe B, Petermann F. [Medium-term effects of a multimodal therapy on patients with fibromyalgia. Results of a controlled efficacy study]. *Schmerz*. 2011;25(1):55-61.
255. Saral I, Sindel D, Esmailzadeh S, Sertel-Berk HO, Oral A. The effects of long- and short-term interdisciplinary treatment approaches in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2016;36(10):1379-89.
256. Telges I. Effekte des modifizierten therapeutischen Fastens auf Beschwerden, Lebensstil und Selbstwirksamkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen 2009.
257. Su C-H, Chen J-H, Lan J-L, Wang Y-C, Tseng C-H, Hsu C-Y, Huang L. Increased risk of coronary heart disease in patients with primary fibromyalgia and those with concomitant comorbidity—a Taiwanese population-based cohort study. *PloS one*. 2015;10(9):e0137137.
258. Núñez-Nevárez K, López-Betancourt A, Cisneros-Pérez V, Rodríguez-Márquez CN, Galvan GZ, Luis AC, Escorza MAQ. Relationship Between Weight and Severity of Fibromyalgia. *Mo Med*. 2023;120(1):83-8.
259. Scharf E, Zeiler E, Ncube M, Kolbe P, Hwang SY, Goldhamer A, Myers TR. The Effects of Prolonged Water-Only Fasting and Refeeding on Markers of Cardiometabolic Risk. *Nutrients*. 2022;14(6).
260. Berthelot E, Etchecopar-Etchart D, Thellier D, Lancon C, Boyer L, Fond G. Fasting Interventions for Stress, Anxiety and Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(11).
261. Brunnhuber S, Somburg O. Psychologie des Fastens. *Zeitschrift für Komplementärmedizin*. 2018;10(02):56-62.
262. Lange M, Krohn-Grimberghe B, Petermann F. Mittelfristige Effekte einer multimodalen Behandlung bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Der Schmerz*. 2011;25(1):55-61.
263. Scholz U, Doña BG, Sud S, Schwarzer R. Is general self-efficacy a universal construct? Psychometric findings from 25 countries. *European journal of psychological assessment*. 2002;18(3):242.
264. Ring RM, Eisenmann C, Kandil FI, Steckhan N, Demmrich S, Klatte C, Kessler CS, Jeitler M, Boschmann M, Michalsen A, Blakeslee SB, Stöckigt B, Stritter W, Koppold-Liebscher DA. Mental and Behavioural Responses to Bahá'í Fasting: Looking behind the Scenes of a Religiously Motivated Intermittent Fast Using a Mixed Methods Approach. *Nutrients*. 2022;14(5).

265. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):421.
266. Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernandez N, Serrano-Vela JI, Castro MJ, Villa LF. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34(11):1607-12.
267. Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Morillas-Arques P. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity-like Symptoms: A Pilot, Open-Label Randomized Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):500-7.
268. Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro C. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain*. 2016;13:166-72.
269. Rus A, Molina F, Ramos MM, Martinez-Ramirez MJ, Del Moral ML. Extra Virgin Olive Oil Improves Oxidative Stress, Functional Capacity, and Health-Related Psychological Status in Patients With Fibromyalgia: A Preliminary Study. *Biol Res Nurs*. 2017;19(1):106-15.
270. Pagliai G, Colombini B, Dinu M, Whittaker A, Masoni A, Danza G, Amedei A, Ballerini G, Benedettelli S, Sofi F. Effectiveness of a Khorasan Wheat-Based Replacement on Pain Symptoms and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med*. 2020;21(10):2366-72.
271. Martinez-Rodriguez A, Leyva-Vela B, Martinez-Garcia A, Nadal-Nicolas Y. [Effects of lacto-vegetarian diet and stabilization core exercises on body composition and pain in women with fibromyalgia: randomized controlled trial]. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):392-9.
272. Donaldson MS, Speight N, Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2001;1:7.
273. Hanninen, Kaartinen K, Rauma AL, Nenonen M, Torronen R, Hakkinen AS, Adlercreutz H, Laakso J. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology*. 2000;155(1-3):45-53.
274. Kaartinen K, Lammi K, Hyten M, Nenonen M, Hanninen O, Rauma AL. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):308-13.
275. Senna MK, Sallam RA, Ashour HS, Elarman M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1591-7.
276. Stubbs A, Harte S, Clauw DJ, Williams DA, McAfee J, Miller N, Brown M, Med CN, Rothberg A, Schrepf A. Early Relationships of a Low-Energy Diet With Symptoms of Fibromyalgia. *ACR Open Rheumatol*. 2022.
277. Zautra AJ, Johnson LM, Davis MC. Positive affect as a source of resilience for women in chronic pain. *J Consult Clin Psychol*. 2005;73(2):212-20.
278. Segura-Jimenez V, Munguia-Izquierdo D, Camiletti-Moiron D, Alvarez-Gallardo IC, Ortega FB, Ruiz JR, Delgado-Fernandez M. Comparison of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) with a multi-sensor armband accelerometer in women with fibromyalgia: the al-Andalus project. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79):S94-101.
279. Andrade A, Steffens RAK, Vilarino GT, Miranda R, Benetti M, Coimbra DR. Preferred exercise and mental health of the patients with fibromyalgia syndrome. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;40:101195.
280. Walen HR, Cronan TA, Bigatti SM. Factors associated with healthcare costs in women with fibromyalgia. *American Journal of Managed Care*. 2001;7:SP39-SP47.

Erklärung an Eides Statt

Ich, Anna Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Effekte einer Fastentherapie im Rahmen einer stationären multimodalen Behandlung bei Fibromyalgiesyndrom (Effects of prolonged fasting during inpatient multimodal treatment on fibromyalgia syndrome) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Ort, Datum

Unterschrift

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- Koppold DA, Kandil FI, Güttler O, Müller A, Steckhan N, Meiß S, Breinlinger C, Nelle E, Hartmann AM, Jeitler M, Hanslian E, Fischer JM, Michalsen A, Kessler CS. Effects of Prolonged Fasting during Inpatient Multimodal Treatment on Pain and Functional Parameters in Knee and Hip Osteoarthritis: A Prospective Exploratory Observational Study. *Nutrients*. 2023 Jun 9;15(12):2695. doi: 10.3390/nu15122695. PMID: 37375597; PMCID: PMC10301411.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Andreas Michalsen, gilt besonderer Dank für seine Unterstützung beim gesamten Prozess der Studiendurchführung und Vollenden dieser Arbeit. Danken möchte ich auch Priv.-Doz. Dr. med. Christian Kessler für die zahlreichen wertvollen Kommentare und die große Hilfe, vor allem auch in schwierigen Phasen.

Einen großen Dank möchte ich auch Dr. Daniela Koppold für ihre hervorragende Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit aussprechen. Die vielen Ratschläge und Hinweise, die Geduld sowie die ermutigenden Worte waren für mich von unschätzbarem Wert.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Familie, vor allem aber an meine Mutter, die mich in jeder Phase meiner Ausbildung unterstützt hat. Ohne ihre Liebe, Geduld und den vielen Zuspruch sowie ihr ständig offenes Ohr für alle großen und kleinen Probleme hätte ich meine Ziele nie erreichen können.

Ich möchte auch meinen Freund*innen für ihren Beistand und viele aufmunternde Worte danken. Diese und das große Verständnis haben mir geholfen, durch schwierige Zeiten zu gehen und meinen Weg immer zu verfolgen. Abschließend möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die auf verschiedenste Art und Weise zu meiner Arbeit beigetragen haben, sei es durch Diskussionen, Ratschläge oder einfach nur durch ihre Anwesenheit. Ich bin dankbar für die Erfahrungen und Erkenntnisse, die ich während dieser Zeit gesammelt habe.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers

Charité | Abt. f. NHK im IKB | Königstraße 63, 14109 Berlin

Zentrum für Naturheilkunde Im
Immanuel Krankenhaus Berlin

Gastwissenschaftler d. Klinischen Naturheilkunde
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Innere Medizin, Abt. für Naturheilkunde
Dr. medic. N. Steckhan

Tel.: (030) 80505 - 691
Fax: (030) 80505 - 692
naturheilkunde@immanuel.de

Berlin, 24.6.2023

Bestätigung der Teilnahme an einer statistischen Beratung im Rahmen der Promotion

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Anna Müller eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben zusammen mit mir als akkreditiertem Statistiker wahrgenommen hat. Folgende wesentliche Inhalte und Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Anwendung geeigneter statistischer Testverfahren.
- Schwerpunkt auf die Deskription der relevanten Parameter über den zeitlichen Verlauf legen und dies graphisch darstellen.
- Interpretation und Darstellung von statistischen Resultaten und die Bedeutung von berechneten statistischen Parameter innerhalb von explorativen Analysen

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein der Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Dr. Nico Steckhan