

Aus der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie
und dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische und immunologische Effekte des Fastens auf
die rheumatoide Arthritis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marine Darcy, geb. Boyer
aus Poitiers

Datum der Promotion: 17. September 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. ZUSAMMENFASSUNG..... | 1 |
| 2. EINLEITUNG..... | 4 |
| 2.1. Die Rheumatoide Arthritis..... | 4 |
| 2.1.1. Symptome und Therapie der rheumatoiden Arthritis..... | 4 |
| 2.1.2. Probleme aktueller Therapien..... | 6 |
| 2.1.3. Bekannte Risikofaktoren für die RA..... | 7 |
| 2.2. Die Hypothese der mikrobiellen Dysbiose als Ursache der RA..... | 8 |
| 2.2.1. Gesundes Mikrobiom versus Dysbiose..... | 8 |
| 2.2.2. Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Arthritis und Mikroben beziehungsweise Infektionen..... | 9 |
| 2.2.3. Mögliche Erklärungen über die Verursachung einer Arthritis durch Mikroben..... | 10 |
| 2.2.4. Evidenzen..... | 11 |
| 2.3. Studienlage zu Ernährung und RA..... | 13 |
| 2.3.1. Schwierigkeiten einer klinischen Studie über Ernährung..... | 13 |
| 2.3.2. Bisherige Studien zu Ernährung und RA..... | 14 |
| 2.3.3. Das Fasten..... | 18 |
| 2.4. RA Biomarker..... | 23 |
| 2.4.1. Aktuelle Verlaufsparmeter für die RA..... | 23 |
| 2.4.2. Neue mögliche Biomarker der Entzündung: die Monozyten..... | 24 |
| 2.5. Zielsetzung..... | 28 |
| 3. METHODIK..... | 30 |
| 3.1. Retrospektive Studie..... | 30 |
| 3.2. Studiendesign der prospektiven Beobachtungsstudie..... | 31 |
| 3.2.1. Rekrutierung (Ein- und Ausschlusskriterien)..... | 32 |
| 3.2.2. Compliance und Drop-out..... | 33 |
| 3.3. Studienprotokoll..... | 34 |
| 3.3.1. RA-Gruppe und MetS-Zyto-Gruppe..... | 34 |
| 3.3.2. Zusätzliche zytometrische Untersuchungen..... | 34 |
| 3.3.3. Follow-up nach Krankenhausentlassung: Visite T4..... | 35 |
| 3.4. Durchführung des Fastens..... | 38 |
| 3.4.1. Definition des Fastens..... | 38 |
| 3.4.2. Durchführung des Fastens auf Station..... | 38 |
| 3.4.3. Compliance..... | 40 |
| 3.5. Zielparmeter und Messinstrumente..... | 41 |
| 3.5.1. DAS28..... | 41 |
| 3.5.2. Messung der Laborparmeter..... | 43 |
| 3.5.3. Fragebögen..... | 43 |
| 3.5.4. Durchflusszytometrie..... | 45 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.6. | Statistik | 48 |
| 3.6.1. | Computersoftware | 48 |
| 3.7. | Ethik | 49 |
| 4. | ERGEBNISSE | 50 |
| 4.1. | Retrospektive Studie | 50 |
| 4.1.1. | Studienpopulation | 50 |
| 4.1.2. | Verteilung der Stichprobe bezüglich Alter, BMI, Therapie, Fastentyp, BSG und CRP | 50 |
| 4.1.3. | Parameter | 50 |
| 4.2. | Prospektive Studie | 54 |
| 4.2.1. | Studienpopulation | 54 |
| 4.2.2. | Körpergewicht und BMI | 55 |
| 4.2.3. | DAS28 | 55 |
| 4.2.4. | Responder und Non-Responder | 57 |
| 4.2.5. | Blutbild | 59 |
| 4.2.6. | BSG und Serumparameter | 61 |
| 4.2.7. | Urin-Status | 64 |
| 4.2.8. | Fragebögen | 65 |
| 4.2.9. | Prednisolondosis-Umstellung während des Fastens bei Patienten mit Prednisolon-Therapie | 67 |
| 4.3. | Identifizierung neuer Biomarker: Zytometrie | 67 |
| 4.4. | Nachhaltigkeit: Follow-up | 72 |
| 4.4.1. | Essgewohnheiten | 72 |
| 4.4.2. | Langzeitiger Effekt von Fasten auf die Gelenkschmerzen | 73 |
| 5. | DISKUSSION | 75 |
| 5.1. | Diskussion der Ergebnisse | 75 |
| 5.1.1. | Retrospektive Studie | 75 |
| 5.1.2. | Prospektive Studie | 76 |
| 5.1.3. | Identifikation neuer Biomarker mit Zytometrie | 81 |
| 5.1.4. | Follow up: Ernährung | 82 |
| 5.2. | Limitationen: | 84 |
| 5.3. | Fasteneffekt: | 85 |
| 5.3.1. | Vergleich der Ergebnisse der Studie BioFast mit früheren Studien | 85 |
| 5.3.2. | Worauf ist der Fasteneffekt zurückzuführen? | 87 |
| 5.4. | Empfehlungen und neue mögliche Therapie Konzepte | 90 |
| 6. | Literatur | 92 |
| 7. | Eidesstattliche Versicherung | 102 |
| 8. | Lebenslauf | 104 |
| 9. | Danksagung | 105 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1- Die zehn benutzten Antikörper-Cocktails | 47 |
| Tabelle 2- Retrospektive Studie: Alter, Fastendauer, Körpergewicht, BMI, VAS, CRP, BSG..... | 52 |
| Tabelle 3- Klinischer Verlauf nach Abschätzung des behandelnden Arztes | 53 |
| Tabelle 4- Charakteristika der RA-Gruppe | 54 |
| Tabelle 5- Charakteristika der MetS-Zyto-Gruppe..... | 54 |
| Tabelle 6- Körpergewicht und BMI - RA-Gruppe..... | 55 |
| Tabelle 7- Körpergewicht und BMI - MetS-Zyto-Gruppe | 55 |
| Tabelle 8- DAS28 (BSG), DAS28 (CRP), Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, VAS..... | 57 |
| Tabelle 9- Klinische Remission | 57 |
| Tabelle 10- Die EULAR-Response-Kriterien | 58 |
| Tabelle 11- Responder-Status - RA-Zyto-Gruppe | 58 |
| Tabelle 12- Blutbild - RA-Gruppe | 60 |
| Tabelle 13- Blutbild - MetS-Zyto-Gruppe..... | 60 |
| Tabelle 14- BSG und Serumparameter - RA-Gruppe..... | 62 |
| Tabelle 15- BSG und Serumparameter - MetS-Zyto-Gruppe | 64 |
| Tabelle 16- Urin-Status - RA-Gruppe und MetS-Zyto-Gruppe..... | 65 |
| Tabelle 17- Fragebögen - RA-Gruppe..... | 66 |
| Tabelle 18- Prednisolon-Behandlung - RA-Gruppe..... | 67 |
| Tabelle 19- Vergleich der absoluten Anzahl und Proportion an non-classical monocytes zwischen T0 und T2 für die RA-Gruppe und für die MetS-Zyto-Gruppe (t-test für gepaarte Stichprobe) | 70 |
| Tabelle 20- Vergleich der absoluten Anzahl und Proportion an non-classical monocytes zwischen die RA-Gruppe und der MetS-Zyto-Gruppe für T0 und für T2 (t-Test für nicht gepaarte Stichproben)..... | 70 |
| Tabelle 21- Vergleich der Leukozytenanzahl zwischen RA-Zyto-Gruppe und MetS-Zyto-Gruppe | 71 |
| Tabelle 22- Dauer der Besserung nach Fastenende bei den Patienten der Gruppe „keine Einschränkung“ und bei denen der Gruppe „Diät“ | 73 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 23- Schmerzen zu den Zeitpunkten T0, T2, eine Woche, vier Wochen, zwölf Wochen nach Fastenende in der RA-Gruppe bei den 20 Patienten, die an der Befragung teilnahmen..... | 74 |
| Tabelle 24- Vergleich verschiedener klinischer Studien über die Effekte von Fasten bei der RA..... | 87 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1- Schematische Darstellung der Differenzierung der classical monocytes..... | 27 |
| Abbildung 2- Die 28 vom DAS28 erfassten Gelenke (weiße Kreise)..... | 42 |
| Abbildung 3- Durchflusszytometrie (FACS)..... | 46 |
| Abbildung 4- Zytometrische Messung der Blutzellen am Beispiel der Patientin mit ID-1863. | 48 |
| Abbildung 5- BSG- und CRP-Wert bei Aufnahme und bei Entlassung einzelner Patienten..... | 52 |
| Abbildung 6- Umstellung der Prednisolondosis während des Aufenthaltes | 53 |
| Abbildung 7- Verlauf des DAS28 jedes Patienten zwischen T0 und T2..... | 56 |
| Abbildung 8- Responder-Status - RA-Zyto-Gruppe..... | 58 |
| Abbildung 9- Verlauf des BSG-Wertes und des CRP-Wertes in der RA-Gruppe zwischen T0 und T2..... | 63 |
| Abbildung 10- Verlauf des HAQ und RAID Schmerzen bei jedem Patienten zwischen T0 und T2..... | 66 |
| Abbildung 11- Verlauf der non-classical monocytes zwischen T0 und T2 in der RA- und MetS-Zyto-Gruppe | 71 |
| Abbildung 12- Dauer der Besserung nach Fastenende bei den Patienten der Gruppe „keine Einschränkung“ und bei denen der Gruppe „Diät“ | 73 |
| Abbildung 13- Schmerzen zu den Zeitpunkten T0, T2, eine Woche, vier Wochen, zwölf Wochen nach Fastenende in der RA-Gruppe | 74 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|--|
| µm | Mikrometer |
| ACPA | anticytoplasmatische Antikörper |
| ACR | American College of Rheumatology |
| CCP | cyclic citrullinated peptide |
| BMI | body mass index |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| ca. | circa |
| CD | cluster of differentiation |
| Chol. | Cholesterol |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DAS28 | Disease Activity Score 28 |
| DGRh | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie |
| DMARDs | disease modifying anti-rheumatic drugs |
| EAE | experimental autoimmune encephalomyelitis |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| Erys | Erythrozyten |
| ESR | erythrocyte sedimentation rate |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| et al. | et alii / et aliae |
| FACS | fluorescence activated cell sorting (Durchflusszytometrie) |
| FFbH | Funktionsfragebogen Hannover |
| FM | Fibromyalgie |
| FSC | Vorwärtsstreulicht |
| g | Gramm |
| GALT | gut associated lymphoid tissue |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| Gpt/l | Giga-Partikel pro Liter |
| h | Stunde |
| HAQ | Health Assessment Questionnaire |
| Hb | Hämoglobin |
| HDL | high density lipoprotein |
| HLA | humanes Leukozyten-Antigen |
| IBD | chronisch-entzündliche Darmerkrankung |
| ID- | Patientenidentifikation |
| IL-10 | Interleukin-10 |
| JAK-Inhibitoren | Januskinase-Inhibitor |
| Kcal | Kilokalorie |
| KHK | koronare Herzerkrankung |
| körp. Wohl. | körperliches Wohlbefinden |
| l | Liter |
| LDL | low density lipoprotein |
| MALT | mucosa-associated lymphoid tissue |
| Max. | Maximum |

| | |
|--------------|--|
| MetS | Metabolisches Syndrom |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| Min. | Minimum |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| MTX | Metothrexat |
| Pat. | Patient |
| PAXgene | Spezialröhrchen mit RNA-Stabilisierungslösung für Blut |
| psych. Wohl. | psychisches Wohlbefinden |
| RA | rheumatoide Arthritis |
| RF | Rheumafaktor |
| RAID | Rheumatoid Arthritis Impact Disease |
| SFB | segmented filamentous bacteria |
| signif. | signifikant |
| SpA | Spondyloarthritis |
| SSC | Seitwärtsstreulicht |
| TNF | tumor necrosis factor |
| Tpt/l | Tera-Partikel pro Liter |
| Treg | regulatorische T-Lymphozyten |
| u. a | unter anderem |
| VAS | visuelle Analogskala |
| vs. | versus |
| w/m | weiblich/männlich |
| z. B. | zum Beispiel |
| Zyto | Zytometrie |

1. ZUSAMMENFASSUNG

EINLEITUNG: Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Gelenke unklarer Genese, die zu Schmerz, Gelenkdestruktion, Behinderung und somit zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt. Neue Therapien mit Wirkung auf das Immunsystem haben in den letzten Dekaden die Prognose der RA deutlich verbessert, sodass typische ausgeprägte Gelenkdestruktionen oft vermieden werden können. Allerdings gibt es keine kausale Therapie und die immunmodulierenden Medikamente, welche lebenslang eingenommen werden müssen, sind mit Nebenwirkung wie eine erhöhte Infektionsrate und hohen Kosten verbunden. Darüber hinaus gibt es therapieresistente Patienten, bei denen die Progression der Gelenkzerstörung unzureichend aufgehalten werden kann.

Es werden Zusammenhänge zwischen RA und dem Darmmikrobiom diskutiert. Außerdem haben klinische Studien gezeigt, dass die Symptome der RA durch Ernährung und Fasten günstig beeinflusst werden können. Wir führten eine klinische Studie durch, mit dem Ziel, die Effekte des Fastens auf die Krankheitsaktivität, bekannte und neue potentielle zytometrische Entzündungsparameter, das Schmerzempfinden und die Lebensqualität zu messen.

METHODIK: In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden 30 Patienten mit RA und als Kontrollgruppe elf Patienten mit metabolischem Syndrom untersucht. Dabei wurden Blutparameter wie CRP und BSG, DAS28, sowie subjektive Parameter wie Schmerzempfinden und Lebensqualität mithilfe von Fragebögen untersucht. Zusätzlich wurde mithilfe eines durchflusszytometrischen Verfahrens das Blutbild der Patienten analysiert, um neue potentielle Biomarker für die Aktivität der rheumatoiden Arthritis zu identifizieren, welche die Aktivität der RA spezifischer widerspiegeln, als die im klinischen Alltag benutzten CRP und BSG. Bei diesen Untersuchungen wurde der Fokus insbesondere auf die Subpopulation der „non-classical monocytes“ gelegt. Nach dem Fasten

wurde eine telefonische Befragung durchgeführt, um die Langzeiteffekte des Fastens zu erfassen.

ERGEBNISSE: Es zeigte sich unter anderem nach dem Fasten eine signifikante Reduktion des DAS28, der Anzahl geschwollener Gelenke, der BSG, der Leukozyten, des Schmerzempfindens, des HAQs sowie eine signifikante Zunahme der non-classical monocytes bei den RA-Patienten. Die subjektive Besserung der Gelenkbeschwerden dauerte nach dem Fasten im Durchschnitt 6,6 Wochen.

DISKUSSION: Durch laborchemische und subjektive Parameter konnten wir zeigen, dass das Fasten einen günstigen Effekt auf die RA hat, die Besserung der Symptome bis zu drei Monate nach Ende des Fastens anhalten kann und, dass Fasten dazu beiträgt, das Bewusstsein für eine gesunde Ernährung zu stärken. Außerdem konnten wir zeigen, dass die non-classical monocytes ein potentieller Biomarker für die RA-Aktivität bei der Beurteilung des Fastens sein könnten. Größere Studien mit mehr Patienten und randomisierten Gruppen werden benötigt, um die Ergebnisse dieses Pilot-Projektes zu bestätigen.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that affects joints, causes pain and leads to joint destruction, disability and decreased quality of life. The etiology remains unclear. In the last decades new drugs have been introduced, which may prevent severe joint destruction in most cases by targeting the immune system and thus significantly improve prognosis. However, there is still no cure with these therapies and the patients have to take these expensive medications lifelong, which are associated with side effects like an increased infection rate. Furthermore, some patients do not sufficiently respond to these therapies and still develop more severe joint destruction.

There is a discussion about a pathophysiological connection between RA and the intestinal microbiome. Previous studies have reported positive

effects of dietary interventions and fasting in the treatment of rheumatoid arthritis. We conducted a clinical trial to evaluate the fasting effects on patients with RA, especially for disease activity, marker of inflammation, pain, and quality of life.

METHODS: We conducted an observational prospective study with 30 patients with RA and 11 patients with metabolic syndrome as control group. We determined blood parameters including CRP and ESR, DAS28, and subjective parameters like pain and quality of life through several surveys. In addition, using flow cytometry, we investigated different blood cell populations to identify new potential biomarkers which would be more specific for disease activity of RA as the usual markers CRP and ESR. We focused on a subgroup of monocytes, the non-classical monocytes. After fasting, we called the patients with RA at home to study the long term effect of fasting.

RESULTS: RA patients showed a significant improvement of DAS28, swollen joint count, ESR, leucocytes, pain score and HAQ after fasting. There was a significant increase of non-classical monocytes during fasting. The subjective improvement of disease activity lasted in average for 6,6 weeks.

DISCUSSION: We showed through the examination of laboratory and subjective parameters that fasting improves the symptoms of RA and that this improvement lasts up to three months after fasting. In addition, we showed that non-classical monocytes may be a potential biomarker to measure the RA activity during fasting. Clinical trials with more patients and randomized groups are needed to confirm the results of this pilot project.

2. EINLEITUNG

2.1. Die Rheumatoide Arthritis

2.1.1. Symptome und Therapie der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die unbehandelt durch Befall der Gelenke zu chronischen Schmerzen, fortschreitenden Gelenkzerstörungen, Funktionseinschränkungen und reduzierter Lebensqualität führt. Etwa 2% der erwachsenen Bevölkerung leidet unter entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, davon die Hälfte unter RA, wobei Frauen etwa dreimal so häufig von RA betroffen sind wie Männer.¹

Die Diagnose basiert auf dem klinischen Erscheinungsbild mit symmetrischer Schwellung und Schmerzen der kleinen Gelenke von Händen und Füßen (oft Fingergrund- und Mittelgelenke). Typische Röntgenveränderungen der befallenen Gelenke und Blutbefunde (z. B. Anti-CCP-Antikörper, Rheumafaktoren) sind diagnostisch bedeutend.¹

Trotz der unbekanntenen Ursache der RA hat sich durch neue Therapiemöglichkeiten in den letzten Dekaden die Prognose der RA deutlich verbessert, sodass es aktuell größtenteils möglich ist, den Krankheitsprozess zu kontrollieren und die Gelenkzerstörung deutlich zu reduzieren.¹

Die RA ist eine systemische Erkrankung. Betroffen sind nicht nur die Gelenke, sondern auch andere Organe. So ist das Risiko für koronare Herzkrankheiten bei RA-Patienten erhöht und die Lebenserwartung sei laut Sattar et al. bis zu 18 Jahre reduziert mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate bis zu 70%.² Allerdings sinkt dieses Risiko durch eine Kontrolle der Krankheitsaktivität mit Methotrexat (MTX), anti-TNF-alpha-Antikörper und Rituximab.³ Auch für Lymphome (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome) besteht bei RA-Patienten ein doppelt so hohes Risiko als bei der Normalbevölkerung. Bisher konnte man zwischen Biologika-naiven und mit anti-TNF-alpha-Antikörper behandelten Patienten keinen Unterschied in der Verteilung von Lymphom Subtypen zeigen.⁴

Die Genese der RA sowie anderer sogenannter Autoimmunerkrankungen bleibt unklar. Heutzutage ist keine Heilung möglich. Die Erkrankung ist chronisch und das Therapieziel ist eine dauerhafte Remission unter Therapie. Eine dauerhafte Remission nach Absetzen der Medikation ist bislang nicht gezielt erreichbar. Dementsprechend ist die Therapie symptomorientiert. Der Goldstandard in der Therapie der RA wird durch die Basistherapeutika gesetzt, welche auch DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) genannt werden. Es handelt sich um Medikamente, die nicht nur symptomatisch wirken, sondern krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen und der Gelenkzerstörung vorbeugen oder diese verzögern. Zu den klassischen DMARDs zählen Methotrexat (MTX), Leflunomid, Sulfasalazin, Hydrochloroquin, Azathioprin, Biologika, und seit kurzem auch die JAK-Inhibitoren. Es handelt sich bei den Biologika um DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Arzneimittel, welche meistens als monoklonale Antikörper oder Fusionsmoleküle zwischen einem Rezeptorteil und einem Grundgerüst aus dem konstanten Teil von Antikörpern bestehen. Dazu gehören die anti-TNF-alpha-Antikörper wie Ethanercept und Adalimumab aber auch Antikörper gegen andere Zielmoleküle (Tocilizumab, Abatacept, Rituximab). Laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)¹, sollte bei einer aktiven RA MTX als erstes DMARD eingesetzt werden. Da die Wirkung der DMARDs verzögert eintritt (nach ein bis vier Monaten), sollte man diese Zeit mit einer vorübergehenden Glukokortikoid-Therapie überbrücken. Wenn trotz der Monotherapie die Beschwerden persistieren, soll eine alternative Therapie mit Leflunomid oder Sulfasalazin versucht werden. Erst nach unzureichendem Ansprechen auf zwei klassische DMARDs wird eine Biologikatherapie empfohlen (z. B. mit anti-TNF-alpha-Antikörpern).⁵

Neben medikamentösen Therapien sind nicht-medikamentöse Verfahren wie Krankengymnastik und Sport wichtig und etabliert. Zu den komplementärmedizinischen Verfahren, inklusive Ernährung, liegen laut den Leitlinien der DGRh (Management der frühen RA)¹ zu wenige Studien vor, die eine Effizienz dieser Therapien bei der RA nachweisen.

2.1.2. Probleme aktueller Therapien

Die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapien sind bei jenen Medikamenten am besten bekannt, welche bereits am längsten im Einsatz sind. Bekannte Nebenwirkungen von MTX sind unter anderem Myelosuppression, Hepato- und Nephrotoxizität, Mukositis, Infektanfälligkeit, Lungenfibrose und Haarausfall.⁶ Durch die zusätzliche Verabreichung von Folsäure gelingt es, die Nebenwirkungen abzuschwächen. Für Biologika und Leflunomid liegen bisher nur wenige Daten bezüglich der Langzeitanwendung vor. Bei der Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern scheint die Rate an schweren Infektionen erhöht zu sein. Eine Zunahme von Malignomen wird kontrovers diskutiert. Die deutsche Langzeit-Kohortenstudie RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) konnte bestätigen, dass das Risiko für eine schwere Infektion unter anti-TNF-alpha-Antikörpern um ca. 80% steigt⁷ und insbesondere mit der Intensivierung einer Entzündungshemmung, z. B. durch Erhöhung der Steroiddosis während eines Erkrankungsschubs assoziiert ist. Allerdings konnte der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms entkräftet werden.⁸

Trotz einer leitliniengerechten Therapie gibt es immer noch viele Patienten, die die gewünschte Remission nicht erreichen und bei denen die Erkrankung immer weiter fortschreitet. Präzise Angaben über die Anzahl der therapieresistenten Patienten ist allerdings schwer zu finden. Die Beobachtungszeiträume bei Studien sind begrenzt und Umstellungen auf alternative Biologika finden inzwischen durch das erweiterte Angebot häufig statt. Gezielte Langzeitstudien an Kohorten wären erforderlich, deren Ziel nicht die Bestimmung der Verbesserung von Symptomen, sondern die Bestimmung der ausbleibenden Verbesserung wäre.

Etwa ein Prozent der Bevölkerung leidet unter RA. Trotz der neuen Therapien und der deutlich besseren Prognose sind die volkswirtschaftlichen Kosten der RA sehr hoch. Zwar sind Kosten durch die Konsequenzen der Erkrankung wie Arbeitsunfähigkeiten gesunken, gleichzeitig aber der Preis für die medikamentöse Therapie gestiegen. Die Prognose der RA und die Verträglichkeit der Therapie hat sich in den letzten

Jahren deutlich verbessert, nichtsdestotrotz sollte wegen der fehlenden Heilung unter den bestehenden immunsuppressiven Therapiestrategien an neuen Therapiekonzepten gearbeitet werden, um eine bessere Effizienz mit Heilungsaussicht zu erreichen und um Therapiekosten zu senken.

2.1.3. Bekannte Risikofaktoren für die RA

Für die RA sind mehrere Risikofaktoren bekannt. Der wichtigste Risikofaktor scheint genetisch bedingt zu sein. So sind manche ethnischen Gruppen von der RA öfter betroffen. Zum Beispiel liegt die Prävalenz der nativen Bevölkerung aus Nordamerika bei ca. sieben Prozent, welches eine sieben Mal höhere Prävalenz als in Europa darstellt.⁹ Es besteht eine genetische Disposition für die RA durch einige HLA-DR-Allele, insbesondere die HLA-DR4-Subtypen sowie die Subtypen der HLA-Allele DR1, DR10, DR11 und DR14. All diese HLA-DR-Allele kodieren für eine Aminosäuresequenz, die „Shared Epitope“ genannt wird. Darunter versteht man die Aminosäuremotive QRRAA, QKRAA oder RRRAA. Man kann sie laut *IMD Labor Berlin*¹⁰ bei etwa 90% der RA-Patienten nachweisen. Die Prävalenz bei Gesunden beträgt 20-30%. Träger dieser „Shared Epitopes“ haben bei Vorhandensein einer Kopie, ein bis zu zehnfach erhöhtes Risiko an RA zu erkranken. Bei Vorhandensein von zwei Kopien besteht ein bis zu 30-fach erhöhtes Risiko. Darüberhinaus haben Frauen im Vergleich zu Männern ein dreifach erhöhtes Risiko an RA zu erkranken. Angeblich spielen die weiblichen Sexualhormone in der Pathogenese der RA eine Rolle. So werden oft während der Schwangerschaft Remissionen beobachtet und nach der Schwangerschaft vermehrt Schübe der Erkrankung. Hormonsubstitutionstherapien und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva scheinen protektiv zu wirken.^{11,9}

Neben diesen unbeeinflussbaren genetischen Risikofaktoren gibt es eine Reihe von Umweltfaktoren, die mit der Entstehung der RA assoziiert werden und prinzipiell vermeidbar sind. Laut Deane et al.⁹ sind folgende Risikofaktoren mit RA assoziiert: Einerseits die Exposition zu Tabakrauch, Luftverschmutzung oder Staub (Silikose), andererseits eine ungünstige Ernährung mit einem hohen Konsum von Kochsalz, rotem Fleisch, Eisen und einer niedrigen Vitamin-D Zufuhr. Adipositas stelle ebenfalls ein

erhöhtes Risiko für RA dar. Dahingegen gelten eine ausgewogene Ernährung, ein regelmäßiger Konsum von Fisch und Omega-3-Fettsäuren, sowie ein moderater Alkoholkonsum als protektiv gegen die RA. Interessanterweise soll die Einnahme von Statinen auch zu den protektiven Faktoren gehören.

2.2. Die Hypothese der mikrobiellen Dysbiose als Ursache der RA

2.2.1. Gesundes Mikrobiom versus Dysbiose

Über 100 Trillionen prokaryote Zellen leben in unserem Körper, welches ein bis drei Kilogramm Bakterien entspricht. Viele Bakterien befinden sich auf der Haut, im Respirationstrakt und im Genitaltrakt. Mit Abstand am meisten Bakterien befinden sich jedoch im Gastrointestinaltrakt. Dies stellt eine enorme Menge an Fremdartigen dar. Diese Zellmenge, welche man fast als ein eigenes Gewebe betrachten kann, wurde lange ignoriert. Erst seit einiger Zeit fängt man an, unser „zweites Genom“ mit seinen drei Millionen proteinkodierenden Genen zu erforschen.¹²

Das Bakterienmuster ist individuell und relativ stabil über die Zeit, variiert aber örtlich im Gastrointestinaltrakt (GIT) sowie zeitlich während der gesamten Lebensspanne: Je nach Lokalisation im GIT ändert sich das Mikrobiom, um den verschiedenen physiologischen Funktionen nachzukommen, überdies hinaus werden während der Lebenszeit nicht immer die gleichen Bakterien benötigt. Exogene Faktoren wie Diät und Antibiotikaeinnahme haben einen Einfluss auf seine Zusammensetzung. Die vorherrschende Spezies im gesunden Darm sind *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, und *Clostridia*.

Eine einzige Epithelschicht separiert unseren Körper von dieser Masse an Antigenen, seien es mikrobielle Antigene oder Nahrungsantigene. Das MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) ist das größte lymphoide Organ im Körper¹³ und spielt eine entscheidende Rolle in der Symbiose zwischen dem menschlichen Organismus und seinem Mikrobiom. Die Kolonisierung

des Darms und des restlichen Körpers mit Mikroben beginnt bei der Geburt, sobald das Neugeborene mit der Vaginalflora der Mutter in Kontakt kommt, mit Aufnahme der Muttermilch und allem, was oral aufgenommen wird. Es wurde gezeigt, dass die Vaginalentbindung und die daraus folgende Kolonisierung des Mikrobioms wichtig für die Entwicklung des Immunsystems ist und ein Kaiserschnitt diesen Entwicklungsprozess wesentlich verändern kann.¹⁴ Eine qualitative oder quantitative Veränderung im Mikrobiom kann eine Dysbiose verursachen und eine Immunantwort hervorrufen, bei welcher proinflammatorische Substanzen überwiegen können¹⁵ und so unter Umständen zu sogenannten Autoimmunkrankheiten führen können.

2.2.2. Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Arthritis und Mikroben beziehungsweise Infektionen

Interessanterweise wurde beobachtet, dass manche Medikamente, die in der Therapie der RA benutzt werden, zusätzliche antimikrobielle Eigenschaften besitzen. Umgekehrt vermindern manche Antibiotika die RA-Symptome. Behandlungen mit Tetrazyklin-Antibiotika, insbesondere mit Minocyclin, reduziert beispielsweise die Krankheitsaktivität bei seropositiven RA-Patienten.¹⁶ Das DMARD Sulfasalazin hat sowohl antiinflammatorische als auch antimikrobielle Eigenschaften.¹⁷ Es ist bekannt, dass Antibiotika das Mikrobiom verändern und es ist denkbar, dass die positive Wirkung der oben genannten Medikamente auf Arthritis auf eine Änderung des Mikrobioms zurückzuführen ist.¹⁵

Zudem wurde beobachtet, dass viele Arthritiden mit Infektionen assoziiert sind.¹⁸ Einige Beispiele sind bekannt:

- das **rheumatische Fieber** als Arthritis nach Infektion der oberen Atemwege mit *β -hämolyisierenden Streptokokken* der Gruppe A;
- die **reaktive Arthritis** als eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die Tage bis Wochen nach einer bakteriellen Erkrankung der Harnwege oder des Magendarmtraktes auftreten kann, am häufigsten nach Infektionen mit *Shigellen*, *Yersinien*, *Salmonellen*, *Campylobacter* und *Chlamydien*;

- der **Morbus Whipple** als infektiöse Systemerkrankung, die durch das Stäbchenbakterium *Tropheryma whipplei* ausgelöst wird – Arthralgien gehören zusammen mit Durchfällen und Bauchschmerzen zu den Kardinalsymptomen;
- die **Lyme Borreliose**, bei der eine Arthritis bis zu 60% der Fälle auftritt;
- die mit **HIV** assoziierten rheumatologischen Manifestationen.

2.2.3. Mögliche Erklärungen über die Verursachung einer Arthritis durch Mikroben

Die nicht intakte Darmbarriere ist eine häufig genannte mögliche Erklärung für die pathologische Reaktion des Immunsystems gegenüber dem Mikrobiom. Die Darmwand allein separiert den Darminhalt von unserem Körper mit der Aufgabe, die Nährstoffe und das Wasser zu resorbieren ohne die Bakterien eintreten zu lassen. Dafür sind dichte Tight Junctions zwischen den Epithelzellen vorhanden an die sich etliche Immunzellen anschließen, das sogenannte GALT (gut associated lymphoid tissue). Dazu zählen die Peyer'schen Plaques und die in der Lamina Propria angesiedelten Lymphfollikel. Im Hinblick darauf, dass sich 80% aller B-Zellen des Menschen an der oben genannten Stelle befinden¹⁹, ist verständlich, dass ebendort eine intensive Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Mikrobiom stattfinden muss, vermutlich auch dann, wenn Menschen als „gesund“ eingestuft werden.

Wenn die Darmbarriere pathologischerweise durchlässig wird, möglicherweise durch eine Funktionsstörung der zonulinen Strukturen der Tight Junctions¹⁷, können Antigene wie ungespaltene Nahrungsreste und mikrobielle Antigene sowie toxische Stoffe vermehrt eindringen. Eine Barrierestörung hat ein sogenanntes „Leaky-gut-Syndrom“ zur Folge. Es handelt sich um eine intestinale Entzündungsreaktion mit Antikörperbildung gegenüber dem resorbierten Antigen. Möglicherweise entstehen auch Immunreaktionen mit Kreuzreaktionen gegenüber körpereigenen Strukturen. Die sogenannte molekulare Mimikry geht von einer Ähnlichkeit in der Aminosäuresequenz von fremden und körpereigenen Peptiden aus,

die eine Kreuzreaktion ermöglichen und damit eine sogenannte autoimmune Reaktion vermitteln könnte.¹⁷

Eine klinische Studie zeigt, dass die Darmpermeabilität bei Patienten mit einer Spondyloarthritis (SpA), wenn sie mit ⁵¹Cr-EDTA gemessen wird, im Vergleich zu der von gesunden Probanden erhöht ist. Allerdings wird auch diskutiert, dass die Einnahme von NSAR bei Patienten mit SpA die Ergebnisse beeinflusst haben könnte.^{15,20}

Als weitere Möglichkeit einer pathologischen Reaktion des Immunsystems mit dem Darminhalt, zählt eine Störung der oralen Toleranz. Obwohl das Immunsystem mit vielen Antigenen im Darm konfrontiert wird, reagiert es normalerweise nicht immer mit einer spezifischen sekretorischen IgA-Antwort. Vor allem Nahrungsantigene werden toleriert und die proinflammatorische Antwort verhindert. Ein Prozess, den man „orale Toleranz“ nennt. Es wurde beschrieben, dass eine Beeinträchtigung der oralen Toleranz im Tiermodell zu Autoimmunkrankheiten wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD), SpA und RA führen könnte.¹⁵ Bei den Menschen geht man davon aus, dass die regulatorischen T-Lymphozyten (Treg) die Hauptrolle in dem Prozess der oralen Toleranz spielen, z. B. über ihre Produktion des antiinflammatorischen Interleukins IL-10. Darüberhinaus wurde gezeigt, dass Treg-Lymphozyten von SpA-Patienten nach Stimulation mit *Bacteroides* eine niedrigere IL-10 Produktion als die von Normalspendern zeigen. Daher wird vermutet, dass die orale Toleranz durch Bakterien beeinträchtigt sein könnte.^{21,15}

2.2.4. Evidenzen

In den letzten Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass das intestinale Mikrobiom eine entscheidende Rolle in der Entwicklung des angeborenen und des adaptiven Immunsystems spielt. So kann eine Dysbalance im Mikrobiom zu einer Steigerung von proinflammatorischen Zytokinen und TNF-alpha und zu einer chronischen Entzündung führen.²²

Die meisten Publikationen, die die Hypothese der mikrobiellen Dysbiose als Ursache der RA unterstützen, beziehen sich auf das Murine-Maus-Modell. Man vermutet, dass das Immunsystem für seine Entwicklung eine gesunde Darmflora braucht, jedoch dass eine Dysbiose zu einer

Hyperreagibilität führen kann. Wenn man keimfreie Mäuse untersucht, die unter sterilen Bedingungen geboren und gehalten werden, kann man ein unterentwickeltes Immunsystem beobachten. Unter anderem beobachtet man eine unterentwickelte Milz und unterentwickelte Lymphknoten, eine verminderte Anzahl von IgA produzierenden Plasmazellen und CD4⁺-Lymphozyten in der Lamina Propria sowie hypoplastische Peyersche Plaques.²³ Das Immunsystem dieser Tiere entwickelt sich aber normal nach Einführung von *Bacteroides fragilis*.²⁴ Dagegen wurde gezeigt, dass das Vorhandensein von SFB (*segmented filamentous bacteria*) in der Darmflora der Tiere mehrere Autoimmunkrankheiten induzieren kann. Zum Beispiel können durch eine TH-17 Aktivierung eine experimentell autoimmune encephalomyelitis (EAE), Kolitiden und Arthritiden ausgelöst werden.¹⁷ Im Gegensatz dazu, kann die Kolonisierung mit *B. fragilis*, welches ein Bestandteil der menschlichen Darmflora ist, im GIT von Mäusen eine Induktion von Treg auslösen und gleichzeitig die Entwicklung des experimentellen Maus-Kolitis-Modells verhindern.²⁵ Anhand dieses Experiments wird anschaulich, dass die Darmflora wichtig für die immunologische Homöostase ist, indem sie zur Balance zwischen den pro-(TH-17) und antiinflammatorischen (Treg) T-Zellen beiträgt. Dies nährt die Hypothese, dass eine Dysbiose zu einer immunologischen Dysbalance und zu chronischen Entzündungen sowie den sogenannten Autoimmunkrankheiten führen könnte.

Inzwischen existieren klinische Studien, die einen Unterschied in der Zusammensetzung der Mikrobiome zwischen RA-Patienten und einer Kontrollgruppe feststellen, allerdings ist eine direkte Kausalität noch nicht bewiesen. 2008 wurde die Darmflora von 51 RA-Patienten mit der von 50 Fibromyalgie (FM) Patienten verglichen.²⁶ Im Vergleich zu den FM-Patienten hatten die RA-Patienten signifikant weniger *Bifidobakterien* und Bakterien aus der *Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella-Gruppe*, *Bacteroides-fragilis-Untergruppe* und *Eubacterium-rectale-Clostridium-coccoides-Gruppe*.

2013 wurde eine 16S-Sequenzierung der Stuhlproben von RA-Patienten und Kontrollgruppen mit dem Ziel angefertigt, die RA-Darmflora mit der anderer Patientenkollektive zu vergleichen. Es zeigte sich eine hohe

Assoziation zwischen dem Vorhandensein von *Prevotella copri* mit RA bei neu diagnostizierten und noch nicht therapierten Patienten (NORA).²⁷

Nach dem unteren GIT besitzt die Mundhöhle das größte Bakterienresevoir mit einem eigenen Mikrobiom, das im Periodontalgewebe konzentriert ist. Klinisch beobachtet man bei RA-Patienten eine höhere Prävalenz an Periodontitis und Zahnverlust als bei Gesunden, welches mit dem Vorhandensein von *Porphyromonas gingivalis* assoziiert wird.^{11,15} Periodontale Pathogene können im Rahmen von Zähneputzen, Kaugummi kauen oder zahnärztlichen Manipulationen in die Blutbahn eintreten. Mehrere Bakterien der Mundflora wurden in der Synovialflüssigkeit von RA Patienten beschrieben.¹⁵ *Porphyromonas gingivalis* ist von besonderem Interesse bei RA, da es Proteine citrullinieren kann. Diskutiert wird die Rolle einer durch *P. gingivalis* getriebenen Citrullinierung von bakteriellen und menschlichen Antigenen sowie ein Verlust an immunologischer Toleranz in genetisch prädisponierten Individuen.¹¹ Überdies ist bekannt, dass RA-Patienten Antikörper gegen citrullinierte Proteine bilden (z. B. die bekannten ACPA) sowie dass die ACPA Produktion mit Periodontitis bei RA-Patienten assoziiert ist.¹⁵ Zusammenfassend werden für die Pathogenese der RA laut Yeoh et al.¹⁵ folgende Bakterien verantwortlich gemacht: *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Porphyromonas gingivalis*.

2.3. Studienlage zu Ernährung und RA

Die Rolle der Ernährung für den Erhalt der Gesundheit wird in der Forschung immer mehr betont. Es ist bekannt, dass unter anderem die Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms davon beeinflusst wird. In diesem Zusammenhang interessieren wir uns für die Möglichkeit, die RA durch eine bestimmte Diät günstig zu beeinflussen.

2.3.1. Schwierigkeiten einer klinischen Studie über Ernährung

Eine klinische Studie, die die Folgen einer Ernährungsumstellung untersucht, ist eine besondere Herausforderung. Es erfordert eine hohe Mitarbeit und Compliance der Patienten, da das Essensverhalten ein fundamentaler Aspekt des sozialen Lebens darstellt und dadurch häufig

herausfordernde Situationen entstehen, die ein Abweichen von einer Diät erwirken können. Da die Patienten mit wenigen Ausnahmen selbstständig ihr Essen auswählen, ist die Compliance zudem schwer zu kontrollieren. Aus genannten Gründen ist die Rekrutierung oft schwierig und die Abbruchrate erscheint höher als in anderen Studien. Nicht nur das Studiendesign, sondern auch die Interpretation der Ergebnisse ist erschwert, da eine Doppelblindstudie unmöglich ist. Es ist mit einem Placebo-Effekt zu rechnen, da Patienten, die den Anspruch einer solchen Studie akzeptieren, oft besonders motiviert sind und nicht den Durchschnitt der Krankheitsgruppe widerspiegeln. Oft ist darüberhinaus die Finanzierung solcher Forschungsprojekte aufgrund ihres geringen Potentials zur kommerziellen Nutzung der Studienergebnisse erschwert. Aus allen diesen angeführten Gründen sind die Probandenkollektive oft sehr klein, so dass die Interpretation der Studienergebnisse eingeschränkt ist.²⁸

2.3.2. Bisherige Studien zu Ernährung und RA

RA-Patienten berichten über verschiedene Faktoren, die ihre Symptome verändern, darunter oft die Nahrungsaufnahme. Häufig werden Ärzte von ihren rheumatologisch erkrankten Patienten nach einer „Rheumadiät“ gefragt, eine wichtige und berechtigte Frage, die oft unbeantwortet bleibt. Im Folgenden wird ein Überblick über die derzeit sicher noch unzureichenden medizinischen Kenntnisse bezüglich der Effekte verschiedener Diäten auf die Krankheitsaktivität der Patienten mit RA geschaffen.²⁹

Haugen et al. befragten 1991 mithilfe eines Ernährungsfragebogens 742 Patienten mit inflammatorischen rheumatologischen Erkrankungen über ihre Erfahrung mit der Auswirkung verschiedener Nahrungsmittel auf ihre Krankheit.³⁰ Darunter gab es 290 Patienten mit klassischer RA, 51 Patienten mit juveniler RA, 87 mit ankylosierender Spondyloarthritis (SpA), 51 mit Psoriasisarthritis, 65 mit Fibromyalgie und 34 mit Arthrose. Die Mehrheit der Patienten glaubte, dass die Ernährung einen Effekt auf ihre Symptome hat. Ein Drittel der Patienten mit RA, ankylosierende SpA und Psoriasis-Arthritis beschrieb eine Verschlechterung ihrer Symptome nach dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel. Die am häufigsten genannten

Nahrungsmittel waren Fleisch wie Schwein, Rind und Lamm (48%), Kaffee (27%), Wein (26%), Zucker/Süßigkeiten/Schokolade (19%), Alkohol außer Wein (15%) sowie Zitrusfrüchte und Äpfel (12%). Über ein Fünftel der Patienten mit RA, ankylosierender SpA und primärer Fibromyalgie hatten schon eine Diät probiert um die Symptome zu verbessern, am häufigsten eine laktovegetarische Diät oder eine vegane Diät. Eine Besserung der Schmerzen und Steifigkeit wurde von 46% der Patienten beschrieben und 36% gaben weniger Gelenkschwellungen während der Diät an, wobei die Patienten, die eine vegane Diät durchführten, einen größeren Nutzen hatten als diejenigen, die eine vegetarische Diät einhielten. Das Fasten hatten 15% der Patienten mit RA und ankylosierender Spondyloarthritis ausprobiert. Zwei Drittel dieser Patienten beschrieben eine Abnahme der Schmerzen und Steifigkeit und die Hälfte eine Abnahme der Gelenkschwellungen. Auch wenn viele biologische Mechanismen noch nicht verstanden sind, bestehen große Vermutungen, dass die Pathogenese der RA und anderer inflammatorischer Krankheiten von der Ernährung abhängt. Mehrere Ursachen können diskutiert werden, unter anderem eine Umstellung der Darmflora und/oder eine Beseitigung der Nahrungsmittel, die im Verdacht stehen, die Krankheit zu verschlechtern.

Ein systematischer Review über die Wirkung von Ernährung auf die RA wurde 2009 publiziert.²⁹ Die am häufigsten in klinischen Studien als Therapie untersuchten Diätformen für die RA sind die vegane/vegetarische Diät, die mediterrane Diät, die Eliminationsdiät (darunter das Fasten) und die elementare Diät. Von den 14 analysierten randomisierten klinischen Studien werden von den Autoren lediglich vier Studien genannt, die ein moderates Bias-Risiko zeigen. Alle anderen zeigen wegen einer zu niedrigen Patientenzahl höhere Bias Risiken. Die Hauptnebenwirkung dieser verschiedenen Diäten ist der Gewichtsverlust.

Die erste Studie ist eine randomisierte Studie aus dem Jahr 2003 mit 50 RA-Patienten, die den Effekt einer mediterranen Diät auf die RA untersucht.³¹ Die mediterrane Diät, auch bekannt als kardioprotektive Diät,³² ist reich an Olivenöl, Blattgemüse, Nüssen und Fisch und ist ausgezeichnet durch einen hohen Anteil an einfach ungesättigten Fettsäuren und an mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, die eine antiinflammatorische

Wirkung zeigen.^{33,34} Der wöchentliche Konsum von Fisch ist außerdem assoziiert mit einem 29% niedrigeren RA-Risiko im Vergleich zu einem Fischkonsum von weniger als einmal wöchentlich.³⁵

Die Patienten wurden randomisiert, entweder in eine mediterrane Diätgruppe mit kretischer mediterraner Diät von de Lorgeril³⁶ oder in eine Kontrollgruppe mit normaler Krankenhausernährung während der ersten drei Wochen gefolgt von Ernährungsgewohnheiten, die für den Patienten „normal“ waren. Die Studie dauerte drei Monate, wobei die ersten drei Wochen stationär auf einer Rehabilitationsstation stattfanden und die restlichen neun Wochen zu Hause. Nach zwölf Wochen mediterraner Diät konnte der DAS28 und der HAQ in der Diät-Gruppe signifikant gesenkt werden, wobei der größte Effekt ab der sechsten Woche zu sehen war. Der subjektive Parameter „Vitalität“ konnte im Vergleich zu einem Jahr vorher ebenfalls signifikant erhöht werden. Bei der Kontrollgruppe dagegen konnte keine signifikante Verbesserung für diesen Parameter gezeigt werden. Eine mögliche Erklärung für die Verbesserung der Schmerzen und Gelenksteifigkeit sind die in dieser Diät enthaltenen ungesättigten Fettsäuren und Antioxidantien.²⁹ Dieses Ergebnis ist ein wichtiger Ansatzpunkt für eine Therapie bei RA-Patienten.

Bezüglich des Risikos, in einer nicht RA-erkrankten Bevölkerung an RA zu erkranken, konnte interessanterweise in einer Publikation aus dem Jahr 2015 kein protektivenprotektiver Effekt einer mediterranen Ernährung gezeigt werden.³⁷

Die zweite Studie³⁸ wird im Abschnitt 2.3.3.4 erklärt und untersucht die Effekte vom Fasten, gefolgt von einer vegetarischen Diät, auf die RA. Zwei weitere Studien mit moderatem Bias werden in dem systematischen Review genannt und vergleichen die Effekte von einer elementaren Diät mit einer Prednisolon-Behandlung, wobei keine signifikante klinische Verbesserung in der Diät-Gruppe beobachtet wurde.

Von den potentiellen für die RA-Pathogenese ungünstigen Nahrungsmittel sind folgende nennenswert:

Die Hälfte der rheumatologischen Patienten in der Befragung von Haugen et al. im Jahr 1991 (siehe 2.3.2) empfand Fleisch als

krankheitsaggravierendes Nahrungsmittel. Epidemiologische Daten aus dem Jahr 2000 zeigen eine positive Korrelation zwischen Fleisch und der Prävalenz von RA in rund einem Dutzend Ländern weltweit.³⁹ Eine Fall-Kontrolle-Studie aus 2004 behauptet, dass Personen mit einem hohen Fleischkonsum ein zweifach erhöhtes Risiko haben, an RA zu erkranken, als Personen mit einem niedrigen Konsum und, dass Personen mit einem insgesamt hohen Konsum an Proteinen ein dreifach höheres Risiko haben als Personen mit einem niedrigen Proteinkonsum.⁴⁰ Ebenso scheint ein niedriger Verzehr von Vitamin C, Obst und Gemüse mit einem dreifach erhöhten RA-Risiko assoziiert zu sein.⁴¹

Der Fructose-Glucose-Sirup, auch Maissirup genannt, der in Softdrinks enthalten ist, hat sich als potentiell schädlich erwiesen. Es handelt sich um ein Zuckerkonzentrat aus Maisstärke. Junge Erwachsene aus den USA, die öfter als fünfmal pro Woche Sodagetränke bzw. Fruchtgetränke mit Maissirup trinken, scheinen ein dreifach erhöhtes Risiko zu haben, an einer RA zu erkranken, als andere. Dieser Effekt wurde nicht bei „Diät-Limonaden“ beobachtet.⁴²

Hoher Salzkonsum scheint auch mit einem erhöhten RA-Risiko assoziiert zu sein. Zum Teil wird eine dosisabhängige Korrelation zwischen der täglichen Natriumaufnahme und der RA-Diagnose gezeigt,⁴³ während andere Autoren eine Assoziation zwischen Natriumaufnahme und RA nur bei Rauchern feststellten.⁴⁴

Eine im Jahr 2017 publizierte Studie untersuchte bei Frauen den Zusammenhang zwischen einer langzeitigen gesunden Ernährung und dem Risiko, an RA zu erkranken.⁴⁵ 76.597 Frauen aus der Nurses' Health Study und 93.392 aus der Nurses' Health Study II wurden prospektiv über ca. 30 Jahren regelmäßig nach ihrer Ernährung und Gesundheit gefragt. Der AHEI-2010 (2010 Alternative Healthy Eating Index)⁴⁶ wurde als Score-System für gesunde Ernährung, von 0 (sehr ungesunde Ernährung) bis 10 (sehr gesunde Ernährung) benutzt. Basierend auf den amerikanischen Ernährungsempfehlungen („Dietary Guidelines for Americans“) werden in dem AHEI-2010 elf bestimmte Nahrungsmittel, die mit der Entwicklung chronischen Krankheiten assoziiert sind, in zwei Kategorien unterteilt:

gesunde Nahrungsmittel vs. ungesunde Nahrungsmittel. Zu den gesunden Nahrungsmitteln zählten: Gemüse, Obst, Vollkorngetreide, langkettige (n-3) Fette, mehrfach ungesättigte Fette und ein moderater Alkoholkonsum. Zu den ungesunden Nahrungsmitteln zählten: süße Getränke (inklusive Obstsäfte), rotes/verarbeitetes Fleisch, Transfette und Natriumaufnahme. Es zeigte sich, dass eine gesunde Ernährung (hoher AHEI-2010) über längere Zeit mit einem niedrigeren RA-Risiko bei Frauen unter 55 Jahren assoziiert war, insbesondere für seropositive RA. Interessanterweise konnte dieser Effekt bei Frauen über 55 Jahren nicht gezeigt werden, was vermuten lässt, dass die Ätiologie der RA je nach Alter unterschiedlich ist und dass hormonelle Faktoren (evtl. auch mit der Menopause verbunden) eine Rolle in der Entwicklung der Erkrankung spielen könnten.^{45,47} (siehe 2.1.3)

Ein moderater Alkoholkonsum als solcher scheint bei der Entwicklung der RA protektiv zu wirken, wie eine Publikation aus dem Jahr 2014 zeigte: Frauen mit einem moderaten Alkoholkonsum (3 bis 5 Standarddosen pro Woche, insbesondere Bier) hatten ein 22% niedrigeres Risiko, an RA zu erkranken, als diejenigen, die keinen Alkohol getrunken hatten.⁴⁸

2.3.3. Das Fasten

Während einer Eliminationsdiät vermeidet man bewusst bestimmte Nahrungsmittel, um eine Besserung der Symptome hervorzurufen. Der Grundgedanke dahinter ist, dass dieses Nahrungsmittel selbst oder über eine Wirkung auf die Darmflora in der Pathogenese der RA involviert sein könnte.⁴⁹ Die extreme Form der Eliminationsdiät ist das Fasten, bei dem keine Nahrung für eine bestimmte Zeit, meist sieben bis zehn Tage, aufgenommen wird. Es werden kaum Nahrungsmittelsantigene in dieser Zeit in den GIT gelangen. Mehrere klinische Studien zeigen eine Verbesserung der Symptome bei der RA durch Fasten (siehe 2.3.3.4). Bekannt ist außerdem, dass während des Fastens sowohl der Spiegel von Arachidonsäure als auch der von ihren proinflammatorischen Derivaten, den Prostaglandinen und Leukotrienen, abnimmt.⁵⁰

Ein Teil der Fastenmethode nach Buchinger⁵¹ ist das „Darmreinigen“. Ein Tag vor dem Fasten wird eine Glaubersalzlösung (ca. 1 l) getrunken

und an jedem zweiten Tag während des Fastens werden rektale Einläufe praktiziert. Dieses Darmreinigen verbessert empirisch die Effekte vom Fasten und verringert die Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Unwohlsein.

Hinsichtlich der zahlreichen Argumente, die für die Hypothese der mikrobiellen Dysbiose als Ursache der RA sprechen, wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit insbesondere der Gesichtspunkt der Darmreinigung betrachtet. Der Darm wird durch eine Spülung mit Glaubersalz und viel Flüssigkeit physikalisch gereinigt. Glaubersalz löst eine Diarrhöe aus und Einläufe mit Wasser haben eine Spülwirkung. Durch die tagelange Nahrungskarenz lässt man viele der noch übrig gebliebenen Bakterien sprichwörtlich „verhungern“. Das Fasten ist also ein Zustand des Organismus, in dem der Darm weitgehend leer von seinen üblichen Antigenen ist, also der Antigene mikrobieller und alimentärer Herkunft.

Die Mikrobiom-Forschung steckt noch in den Kinderschuhen. Da man die Bestandteile der menschlichen Darmflora kaum kennt, ist es einfacher und zunächst interessanter, den Einfluss eines leeren Darms zu untersuchen, bevor man die Effekte der einzelnen Mikroben untersucht. Außerdem ist es durchaus denkbar, dass ein Teil des Fasteneffektes bei RA auf dieses Antigen-freie Milieu zurückzuführen ist.

2.3.3.1. Grundlagen und Wirkungen vom Fasten

Fasten ist eine Grundeigenschaft aller Lebewesen. Im Laufe der Evolution haben sich Tiere und Menschen an Nahrungsmangel adaptieren müssen und in „guten Zeiten“ Reserven für die nächste Hungerperiode ansparen müssen. Der Mensch hat die Fähigkeit, seine Energie in Form von Triglyzeriden zu speichern, die viel weniger Speicherraum als Glucose benötigen und insofern besonders wertvoll für den Körper sind. Seit Millionen von Jahren überlebten diejenigen, die durch Ihre Fettgewebe genug Energie speichern konnten. Nun wird die Menschheit in den Industrieländern zum ersten Mal mit einem neuen Phänomen konfrontiert. Mit dem aktuellen Nahrungsüberfluss hatte die Evolution nicht gerechnet: Diese ununterbrochene Nahrungsaufnahme stellt die Hauptursache für zahlreiche Zivilisationskrankheiten dar. Es gibt immer mehr Evidenz dafür,

dass diese zum Teil neuen Krankheiten häufig von Übergewicht begleitet sind, von den Pathologien der koronaren Herzerkrankung (KHK) bis hin zu Krebserkrankungen reichen können und die Konsequenz einer ungesunden Ernährung sind.⁵²

Die Ärztesgesellschaft „Heilfasten und Ernährung“ definiert das Fasten als „freiwilligen Verzicht auf feste Nahrung und Genussmittel für begrenzte Zeit. Bei richtig durchgeführtem Fasten besteht gute Leistungsfähigkeit ohne Hungergefühl.“⁵³ Das Hungern ist, im Gegensatz zum Fasten, der unfreiwillige Nahrungsverzicht und ist meistens mit Stress, Angst und Leid verbunden. Viele Stoffwechselprozesse sind beim Hungern ähnlich wie beim Fasten, aber die Bejahung des Nahrungsverzichtes beim Fasten ist wesentlich und beeinflusst positiv die Stoffwechseländerungen.

Das regelmäßige Fasten kann als Prävention von Zivilisationskrankheiten praktiziert werden, ist aber auch eine therapeutische Indikation für zahlreiche Erkrankungen, insbesondere für das metabolische Syndrom (Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus), für Herz- und Gefäßerkrankungen (u. a. KHK, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz), für rheumatologische Erkrankungen (RA, Fibromyalgie, Spondyloarthropathien), für Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (u. a. Morbus Crohn), für dermatologische und allergische Erkrankungen (Neurodermitis, Nahrungsmittelallergien, Asthma Bronchiale) und für Schmerzsyndrome (u. a. Migräne). Die beste medizinische Evidenz gibt es für die Reduktion von Schmerzen und Entzündung bei RA, für die Senkung der arteriellen Hypertonie und für die Reduktion chronische Schmerzen.^{53,54}

2.3.3.2. Physiologie des Fastens:

Da der Mensch seine Energiereserven im Fettgewebe speichert, sind Fettsäuren und ihre Metaboliten, die Ketonkörper, die Hauptsubstrate des Fastenstoffwechsels. Es werden im Fastenstoffwechsel vier Phasen beschrieben:^{52,55}

- Frühphase:

Während der Nahrungskarrenz reichen die Glykogenreserven für ca. 24 Stunden. Ab dem zweiten Tag bildet ein Substratgemisch aus 75%

Fetten und 25% Glucose die Grundlage des Körperstoffwechsels. Glucose wird dabei neu gebildet aus Proteinen. Freie Fettsäuren und dadurch Ketonkörper werden freigesetzt, die die Skelett- und Herzmuskulatur sofort verstoffwechseln kann. Zur Versorgung der von Glucose abhängigen Gewebe, wie Erythrozyten, Gehirn und Nervengewebe sowie Nierenmark, wird aus Proteinen die Neoglukogenese sichergestellt und Glucose produziert. Dies geschieht solange, bis diese Gewebe ihre Stoffwechsel auf eine bessere Fettnutzung umgestellt haben.

- Plateauphase:

Nach einigen Wochen passen sich die Glucose-abhängigen Gewebe auch an die Ketonkörperverbrennung an und der benutzte Fettanteil steigt bis zu 95%. Dies erlaubt eine Einsparung der Glucose und der körpereigenen Proteine, aus denen die Glucose produziert wird.

- Spätphase:

Wenn die Lipidreserven aufgebraucht sind, schaltet der Körper wieder auf die Energiegewinnung durch Proteinabbau. Diese Phase wurde bei Anorexie-Kranken und Tieren als „Rückkehr des wahren Hungers“ und als Signal für eine dringend notwendige Nahrungswiederaufnahme beschrieben. Untersuchungen bei Tieren zeigen, dass dieser prämortale Proteinkatabolismus reversibel ist, wenn die Nahrungsaufnahme rechtzeitig eintritt.

- Aufbauphase nach dem Fasten

Die Hauptenergiequellen in dieser Phase sind wieder Glucose und Fett. In den ersten vier Tagen sollen 800-1600 kcal zugefügt werden. Man beobachtet eine intensive Proteinneusynthese und als Substrat wird weiterhin endogenes Fett verstoffwechselt.

2.3.3.3. Geschichte des Heilfastens in Europa

Die heilende Kraft des Fastens im medizinischen Sinne ist seit vielen Jahren bekannt. Unabhängig von den medizinischen Aspekten wird in fast allen Religionen das regelmäßige Fasten praktiziert und als ein wichtiger Teil des psychischen und spirituellen Lebens anerkannt. Seit dem 20. Jahrhundert hat das Fasten in Europa – zuallererst in der UdSSR (Union

der Sozialistischen Sowjetrepubliken) – in der staatlich anerkannten Medizin an Bedeutung gewonnen. Seine Verbreitung in Westeuropa fand insbesondere durch einen deutschen Arzt statt.

Dr. Buchinger⁵⁶ war während des ersten Weltkrieges Arzt in der Marine und erkrankte 1917 an einer schweren, möglicherweise rheumatoiden Arthritis. Er musste bald als Invalide aus dem Militärdienst ausscheiden und erlebte die Machtunfähigkeit der damaligen Schulmedizin für seine Krankheit. Er führte eine Fastenkur durch, die ihn vollständig und definitiv heilte. Sein Arztleben hat er ab diesem Zeitpunkt ausschließlich der Weiterentwicklung einer wissenschaftlichen Heilfastenmethode gewidmet. Die Buchinger Methode ist heute eine der bekanntesten.

2.3.3.4. Stand der klinischen Studien über die Effekte von Fasten bei der RA

Vor knapp 40 Jahren wurden 16 RA-Patienten nach einem sieben- bis zehntägigen Fasten untersucht und mit zehn RA-Patienten mit normaler Ernährung verglichen.⁵⁷ Nach dem Fasten zeigte sich eine signifikante Besserung für die Parameter Schmerzen, Steifigkeit und Ritchie-Index, wobei sich keine Verbesserungen in der Kontrollgruppe beobachten ließen. Nach dem Fasten führten die RA-Patienten eine neunwöchige lactovegetarische Diät durch (ohne Fleisch, Fisch, Eier; aber Joghurt war erlaubt). Am Ende der Diät zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr in der Fastengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Skoldstam wiederholte 1986 die Studie, diesmal mit einer 13-wöchigen veganen Diät (ohne Fleisch, Fisch, Eier und ohne Milchprodukte) nach einer initialen Fastenwoche. Zwanzig Patienten nahmen an der Studie teil und waren ihre eigene Kontrolle.⁵⁸ Am Ende der vier Monate mit Fasten und Diät konnte man eine signifikante Verbesserung der Schmerzen und der Funktionsfähigkeit im Vergleich zum Anfang der Studie beobachten.

Im Jahr 1991 untersuchten Kjeldsen-Kragh et al. nach dem gleichen Prinzip die Effekte einer Fastenwoche gefolgt von einer veganen und glutenfreien Diät auf die RA (siehe auch 2.3.2).³⁸ Insgesamt 53 Patienten wurden einzelblind in zwei Gruppen randomisiert: Zunächst eine Fastengruppe mit 27 Patienten, die vier Wochen auf einem Bauernhof

lebten und dort ein sieben- bis zehntägiges Heilfasten durchführten. Im Anschluss folgte eine drei bis fünf Monate andauernde vegane und glutenfreie Diät. Die Kontrollgruppe aus 26 Patienten blieb vier Wochen lang in einem Genesungsheim und ernährte sich normal.

Vor der Intervention und nach vier Wochen wurden folgende Parameter gemessen: Zahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke, Ritchie-Index, Schmerzskala, Dauer der Morgensteifigkeit, Faustschluss, BSG, CRP, Leukozytenzahl und HAQ (Health Assessment Questionnaire).

In der Fastengruppe zeigte sich nach vier Wochen eine signifikante Verbesserung für alle diese Parameter im Vergleich zum Ausgangswert vor dem Fasten. Dagegen zeigte sich in der Kontrollgruppe lediglich eine Verbesserung in der Schmerzskala. Auch ein Jahr nach der Studie wurde noch eine signifikante Besserung in der Fastengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe für die oben genannten Parameter gemessen.

2.4. RA Biomarker

2.4.1. Aktuelle Verlaufparameter für die RA

Zur Verlaufsbeobachtung der RA werden zurzeit als objektiv messbare Parameter die serologischen Entzündungszeichen CRP und BSG benutzt, die die Krankheitsaktivität widerspiegeln.¹

Das CRP ist als Akute-Phase-Protein hochspezifisch und -sensitiv für Entzündung im Allgemeinen. Infektionen, maligne Tumoren oder Autoimmunerkrankungen können aber nicht sicher voneinander anhand des CRPs unterschieden werden. Erst sechs bis zwölf Stunden nach Beginn des Entzündungsprozesses steigt der CRP-Wert im Serum. Nach zwei bis drei Tagen ist das Maximum erreicht und die Halbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden.⁵⁹ Die BSG steigt auch verzögert an (frühestens 24 Stunden nach Beginn einer Entzündungsreaktion) und sinkt nach Beendigung der Akute-Phase-Reaktion mit einer Halbwertszeit von vier bis sechs Tagen.⁶⁰ Sie ist auch unspezifisch und abhängig von der Größe, Form, Dichte, und Oberflächenladung der Erythrozyten.

Es stellt sich also das Problem, dass nach Ereignissen, die bei RA-Patienten einen Einfluss auf die Entzündung haben könnten (zum Beispiel

der Konsum eines bestimmten Nahrungsmittels), die CRP- und BSG-Werte erst verzögert erhöht im Blut gemessen werden können. Sie bleiben danach mehrere Tage erhöht, auch nach Wegfall des entzündlichen Reizes. Außerdem kann nicht zwischen einer spezifischen Gelenkentzündung und einem anderen Entzündungsprozess (z. B. Infektion) unterschieden werden. Wenn ein Patient einen neuen RA-Schub bemerkt und die Entzündungsparameter erhöht messbar sind, ist es schwierig, in die vergangenen Tage zurückzublicken und Rückschlüsse auf ein besonderes Ereignis zu ziehen (z. B. Nahrungsmittel, Sport, Stress, Wetter).

Es werden also neue Entzündungsparameter gebraucht, die die Entzündungssituation und Krankheitsaktivität zeitgleich widerspiegeln und die möglichst RA-spezifisch sind. So wäre man idealerweise nach einem bestimmten Ereignis in der Lage, vor dem Schub die neu aufflammende Entzündung zu messen und den auslösenden Reiz zu erkennen. Auch würde man unter Therapie ein Ansprechen oder einen Misserfolg schneller erkennen.

2.4.2. Neue mögliche Biomarker der Entzündung: die Monozyten

Besonders interessant erscheinen die Monozyten als Träger der natürlichen Immunität. Man kann im menschlichen Blut drei Monozyten-Unterpopulationen mithilfe ihrer CD-Marker (Cluster of Differentiation) unterscheiden.⁶¹ Die CD14⁺⁺CD16⁻ Monozyten, sogenannte classical monocytes, sind die jungen Monozyten am ersten Tag im Blut nach ihrer Produktion und Freisetzung aus dem Knochenmark. Im Verlauf ihrer Reifung entwickeln sie eine stärkere CD16 Expression und verlieren immer mehr CD14. Nach zwei bis vier Tagen reifen sie zu den CD14⁺⁺CD16⁺ Monozyten (intermediate Monocytes) heran und ab dem siebenten Tag sind sie nur noch CD14 schwach positiv im Blut: (CD14⁺CD16⁺ Monozyten, sogenannte non-classical monocytes). Bei gesunden Menschen sind die classical monocytes die Mehrheit der Monozyten, hingegen stellen die non-classical monocytes nur 5 bis 15% dar. Viele classical monocytes verlassen frühzeitig den Kreislauf, wandern in Gewebe ein und werden zu Gewebemakrophagen. Diejenigen, die im Kreislauf bleiben, reifen zu den non-classicals monocytes heran.

Smiljanovic et al.⁶² haben das Verhalten dieser Monozyten Subpopulationen bei RA und Arthrose, einer nicht-entzündlichen Gelenkerkrankung, verglichen. Sie haben gezeigt, dass man im Blut von RA-Patienten weniger non-classical monocytes, also weniger im Blut gereifte Monozyten als bei den Arthrose-Patienten findet. Es liegt nahe, dass bei RA-Patienten die Hämatopoese und der Zellen-Turnover im Vergleich zu Arthrose-Patienten beschleunigt sind. Diese Zellen bleiben bei RA-Patienten nicht lange genug in der Blutbahn, um in einem sonst üblichen Umfang weiter auszureifen, sondern wandern in die Peripherie, also in Gewebe aus. Wahrscheinlich wandern sie in die am meisten entzündeten Gebiete, die Gelenke. Vermutlich differenzieren sie dort zu Makrophagen (Abbildung 1).

Arbeitshypothesen

- Hypothese 1:

Das Fasten bzw. die Darmentleerung bewirken einen Rückgang der Entzündung.

- Hypothese 2:

Laut der Ergebnisse von Smiljanovic et al.⁶² gibt es wenig non-classical monocytes im peripheren Blut von RA-Patienten, vermutlich aufgrund der herrschenden Gelenkentzündung. Sollte die Entzündung während des Fastens zwischen den Zeitpunkten T0 (vor dem Fasten) und T2 (am letzten Tag des Fastens) nachlassen, werden weniger Makrophagen in der Peripherie gebraucht, sodass die classical monocytes länger im Blut bleiben und wieder länger "Zeit" haben, zu non-classical monocytes zu differenzieren.

Hypothese 2 a: Es ist zu erwarten, dass die Anzahl an non-classical monocytes während des Fastens bei RA-Patienten steigt oder zumindest ihr Anteil an der Gesamtzahl der Monozyten.

Hypothese 2 b: Es ist zu erwarten, dass die gesamte Leukozytenanzahl bei RA-Patienten während des Fastens sinkt, da bei fehlender Entzündung insgesamt weniger Immunzellen gebraucht werden.

Hypothese 2 c: Es ist kein Unterschied in der Leukozytenanzahl und der Anzahl an non-classical monocytes vor und nach dem Fasten bei Kontrollen ohne chronischer Entzündung zu erwarten.

- Hypothese 3:

Zwei Gruppen wurden verglichen: 1.) eine Gruppe von Patienten mit einer RA als chronisch-entzündliche Erkrankung und 2.) eine Gruppe von Patienten mit einem metabolischen Syndrom (MetS) als nicht entzündliche chronische Erkrankung zur Kontrolle.

Hypothese 3 a: Es ist zu erwarten, dass die Anzahl an Leukozyten vor dem Fasten höher bei den Patienten mit RA als bei denen mit metabolischem Syndrom ist.

Hypothese 3 b: Ähnlich zu den Ergebnissen von Smiljanovic et al.⁶² (Vergleich RA- und Arthrose-Patienten) ist vor dem Fasten eine höhere Anzahl an non-classical monocytes bei den Patienten mit MetS zu erwarten

als bei denen mit RA, weil MetS-Patienten weniger entzündliche Aktivität zeigen.

Hypothese 3 c: Nach dem Fasten ist zu erwarten, dass die Anzahl an Leukozyten und an non-classical monocytes bei RA-Patienten ähnlich ist wie bei MetS-Patienten.

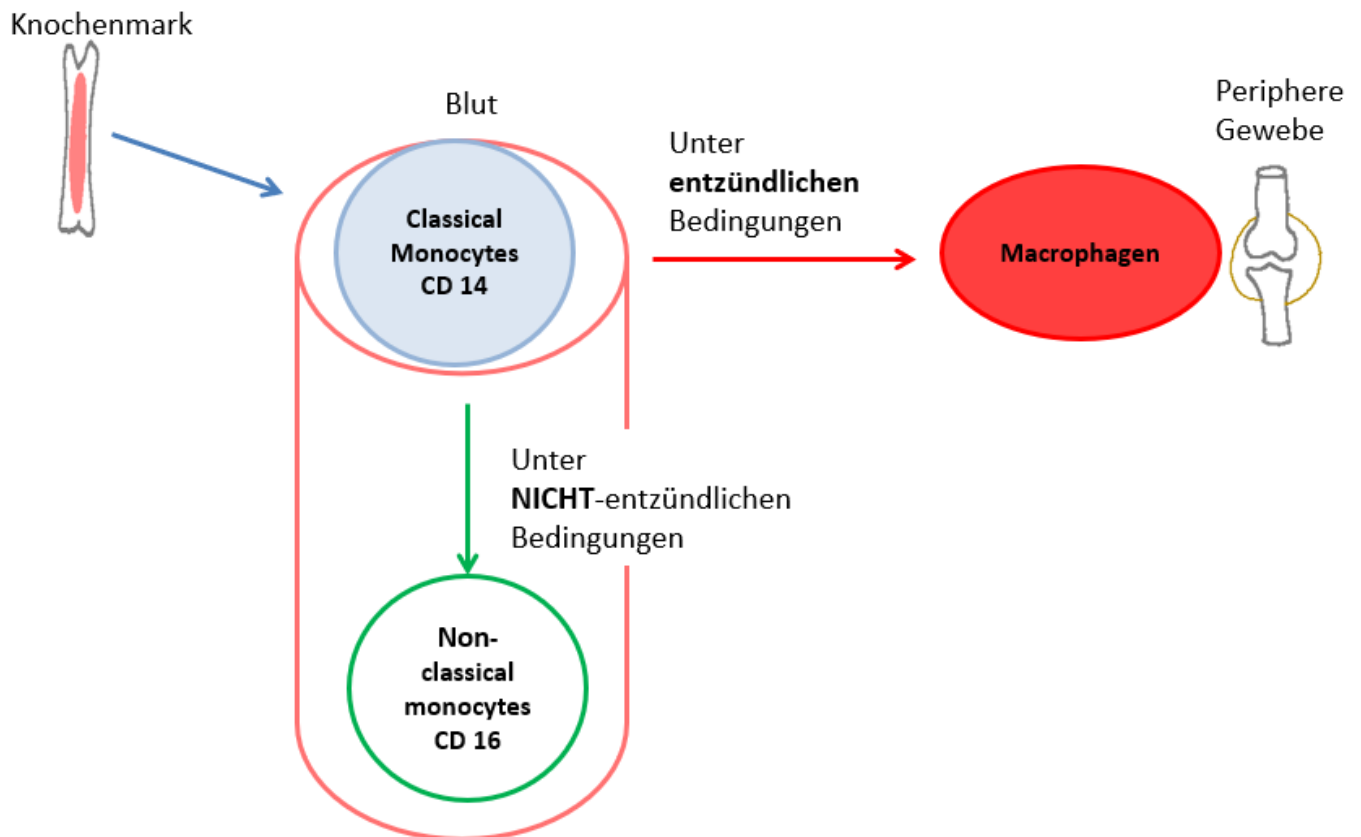


Abbildung 1- Schematische Darstellung der Differenzierung der classical monocytes

2.5. Zielsetzung

Diese Pilotstudie hat zum Ziel, die Effekte des Fastens auf die RA mit einer vergleichsweise kleinen Patientengruppe (30 Patienten) zu untersuchen, um eine Basis für nachfolgende größere klinische Studien zu schaffen.

Es geht darum, mit etablierten Messmethoden und Standardparametern die Aktivität der RA und ihre Veränderung durch das Fasten zu erfassen, insbesondere mit dem DAS28 und den Entzündungsparametern BSG und CRP. Ferner sollen neue, besser geeignete Biomarker der RA-Aktivität identifiziert werden, die möglichst frühe Abläufe in der Entzündungskaskade abbilden und deshalb auch unmittelbare Änderungen in wenigen Tagen anzeigen können. Außerdem soll das Zusammenspiel von Ernährung und Entzündung bei der RA untersucht werden.

Dieses Pilotprojekt setzt sich aus vier Teilen zusammen:

Erstens wurde eine retrospektive Aktenstudie durchgeführt, mit dem Ziel, die folgende prospektive Studie besser vorzubereiten. Es wurden retrospektiv aus mehreren Akten von Patienten mit rheumatoider Arthritis Daten bezüglich des Fastens und der Aktivität der rheumatoiden Arthritis ausgewählt und analysiert.

Zweitens wurde eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt, mit dem Ziel, die retrospektiv voruntersuchten Parameter prospektiv zu evaluieren und zu validieren.

Drittens wurde während der prospektiven Studie mithilfe eines durchflusszytometrischen Verfahrens das Blutbild analysiert, um neue potentielle Biomarker für die Aktivität der rheumatoiden Arthritis zu identifizieren. Bei diesen Untersuchungen wurde insbesondere auf Monozyten fokussiert.

Viertens wurden die langfristigen Effekte des Fastens und der Ernährung untersucht. Mehrere Wochen nach dem Fasten wurde allen Patienten telefonisch Fragen über ihre aktuelle Krankheitsaktivität und ihre Diät nach dem Fasten gestellt.

Für spätere Forschungsprojekte über die Zusammensetzung der Darmflora bei RA-Patienten und ihre Veränderung nach dem Fasten wurden Stuhlproben vor und nach dem Fasten gesammelt und eingefroren.

3. METHODIK

3.1. Retrospektive Studie

Ziel der retrospektiven Studie war die Evaluierung des Einflusses von Fasten auf die RA auf einer naturheilkundlichen Station, um eine nachfolgende prospektive Studie vorzubereiten. Als Parameter zur Bewertung wurden untersucht: Gelenkschmerzen (VAS-Schmerzskala), entzündliche Parameter (CRP, BSG), Änderung der Dosis an Kortikosteroiden während des Aufenthaltes als Zeichen einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten. Ein Nebenzielparameter war die Beobachtung des Gewichtsverlaufs durch das Fasten. Anhand von elektronisch gespeicherten Arztbriefen wurden alle Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die in dem Zeitraum zwischen dem 01.09.2015 und dem 30.11.2015 stationär aufgenommen wurden und gefastet haben. Die oben genannten Parameter wurden aus den Akten heraus gesucht, sowie Daten zu den Patienten: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Fastentyp, rheumatische Medikation, Blutbild, sowie der durch den Arztbrief geschätzte klinische Verlauf.

Die Angaben der Schmerzen wurden anhand der VAS-Schmerzskala primär aus den Schmerzkurven kopiert. Falls diese nicht vorhanden waren, wurden die Daten aus den Aufnahmebögen (Arzt oder Pflege) herausgenommen. Die von den Patienten eingenommenen Medikamente wurden aus den ärztlichen Anordnungen übernommen. Wenn diese nicht vorhanden waren, wurden sie aus dem Arztbrief kopiert. Die Angaben zum Körpergewicht wurden aus der Pflegekurve übertragen und wenn diese nicht vorzufinden war, wurden sie aus dem Arztbrief kopiert. Die Angaben zu den Laborparametern waren immer auf den Befundausdrucken des Labors zu finden.

Es wurde ein einziger RA-Patient des genannten Zeitraums aus der Studie ausgeschlossen, da seine Akte nicht aufzufinden war und damit zu wenige der genannten Datenpunkte vorhanden waren. Insgesamt wurden 35 Patienten eingeschlossen.

3.2. Studiendesign der prospektiven Beobachtungsstudie

Anschließend an die retrospektive Studie wurde eine prospektive monozentrische nicht-randomisierte Kohorten- und Beobachtungsstudie zwischen dem 24.11.2015 und dem 15.11.2017 durchgeführt. Die Studie stellte sich aus zwei Teilen zusammen:

Erstens wurden die Effekte des Fastens bei rheumatoider Arthritis anhand des DAS28 und verschiedener Laborparameter vor und nach dem Fasten untersucht. Dafür wurde eine Gruppe aus 30 Patienten mit RA, die gefastet hatten, untersucht. Es erfolgten zwei Visiten: Die erste fand einen Tag vor dem Fastenbeginn (T0) statt, die zweite am letzten Fastentag (T2). Die Parameter wurden vor und nach dem Fasten verglichen. Im Folgenden wird diese Gruppe "RA-Gruppe" genannt.

Zweitens erfolgte zusätzlich bei 14 Patienten aus der RA-Gruppe eine Messung des Monozyten-Verhaltens während des Fastens mit Hilfe eines durchflusszytometrischen Verfahrens an vier verschiedenen Zeitpunkten. Aus Kostengründen war es nicht möglich, diese Messung bei der Gesamtheit der der RA-Gruppe durchzuführen. Das Ziel war die Untersuchung von potentiellen neuen Biomarkern für die Aktivität der rheumatoiden Arthritis. Diese Gruppe wird im Folgenden "RA-Zyto-Gruppe" genannt. Es wurden jene Patienten ausgewählt, die einverstanden waren, an mehreren Visiten teilzunehmen und nach Einschätzung des Untersuchers und orientierend am DAS28 bei Aufnahme, einen besonders aktiven RA-Verlauf hatten.

Als Kontrollgruppe wurde eine Gruppe aus elf Patienten mit metabolischem Syndrom ausgewählt, die unter den gleichen Bedingungen gefastet haben. Diese Gruppe wird im Folgenden "MetS-Zyto-Gruppe" genannt. Dieses Krankheitsbild wurde als "Kontrolle" ausgesucht, da es sich gewöhnlich um keine primär entzündliche Erkrankung handelt. Da die Beobachtungsstudie auf einer naturheilkundlichen Station unter stationären Bedingungen stattfand, war es nicht möglich, „gesunde Probanden“ als Kontrollgruppe einzuschließen.

3.2.1. Rekrutierung (Ein- und Ausschlusskriterien)

Sämtliche Patienten wurden in der Abteilung für Naturheilkunde des Studienzentrums erst nach ihrer regulären stationären Aufnahme rekrutiert. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden am Tag der Aufnahme aufgeklärt und nach dem Einverständnis einer Studienteilnahme gefragt. Dieses Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert.

Die Studie war eine reine Beobachtungsstudie. Das Behandlungs- und das Studienteam waren zwei getrennten Teams. Eine Rekrutierung fand erst nach entsprechender Einigung des behandelnden Stationsarztes mit dem Patienten auf eine Fastentherapie statt. Wir hatten keinerlei Einfluss darauf, ob und wie lange die Patienten fasteten, welche Begleittherapien und medikamentöse Änderungen durchgeführt wurden. Die Indikation zum Fasten wurde täglich von den behandelnden Ärzten und unabhängig vom Studienteam geprüft und die Entscheidung zum weiteren Fasten oder zum Fastenabbruch individuell in Abwägung des Nutzens und Risikos mit dem Patienten getroffen. Das Fasten fand immer stationär unter ärztlicher Beobachtung statt und durfte jederzeit von dem Patienten abgebrochen werden. Bei einem Abbruch der Therapie wurden die Patienten gebeten, das Behandlungsteam vorher zu informieren und wurden für eine optimale Wiedereinführung der Nahrung begleitet. (siehe 3.4.2)

3.2.1.1. Einschlusskriterien:

- Alter >18 Jahren
- diagnostizierte RA nach den ACR/EULAR Klassifikationskriterien:¹
Voraussetzung ist mindestens ein Gelenk mit einer klinischen Synovitis, die nicht mit einer anderen Erkrankung erklärt werden kann unter Berücksichtigung von:
 - Anzahl der geschwollenen/schmerzhaften Gelenke
 - Serologie (RF, ACPA)
 - BSG und Akute-Phase-Proteine (CRP)
 - Dauer der SymptomeODER
- diagnostiziertes Metabolisches Syndrom mit mindestens drei der folgenden Kriterien:

- Bauchumfang > 102 cm (Männer); > 88 cm (Frauen)
- erhöhte Nüchternblutglucose (> 110 mg/dl) oder diagnostizierter Diabetes mellitus
- Serum HDL Cholesterin < 40 mg/dl
- Serum Triglyzeride > 150 mg/dl
- diagnostizierte arterielle Hypertonie
- ausreichende Deutschkenntnisse als Voraussetzung für die gezielte Kommunikation und Beantwortung der Fragebögen
- Motivation und medizinische Indikation zum Fasten während des stationären Aufenthaltes

3.2.1.2. Ausschlusskriterien:

- keine eindeutige rheumatologische Diagnose
- Kontraindikation zum Fasten (zu niedriger BMI, schwere internistische Komorbidität). Das behandelnde Team und nicht das Studienteam setzte die Therapieziele mit den Patienten zusammen und entschied, ob das Fasten für die Patienten medizinisch, unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos, sinnvoll war.
- kein Einverständnis, an der Studie teilzunehmen

3.2.2. **Compliance und Drop-out**

Von den 47 initial eingeschlossenen Patienten wurden 6 Patienten (alle mit RA) im Verlauf aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- Bei drei Patienten wurde während des Krankenhausaufenthaltes nach erneuter Diagnostik die rheumatologische Diagnose revidiert; es stellte sich heraus, dass sie vermutlich nicht an rheumatoide Arthritis litten, sondern an einer anderen Form von Gelenkbeschwerden.
- Eine Patientin musste während des Aufenthaltes aufgrund einer Komplikation einer vorbehandelten Handgelenksfraktur in ein anderes Krankenhaus verlegt werden.
- Eine Patientin wollte aus persönlichen Gründen nach der ersten Visite nicht mehr an der Studie teilnehmen.
- Eine Patientin ist an der Visite T2 trotz wiederholter Nachfrage mangels an Compliance nicht erschienen.

3.3. Studienprotokoll

3.3.1. RA-Gruppe und MetS-Zyto-Gruppe

Bei jedem Patienten wurden zwei Visiten durchgeführt: Die Visite T0 fand einen Tag nach der Aufnahme statt (einen Tag vor dem Fastenbeginn) und die Visite T2 am letzten Fastentag. Die Fastendauer lag zwischen vier und elf Tagen (Median neun Tage). Es wurde täglich geprüft, ob die Patienten weiter fasten konnten und wollten.

RA-Gruppe: gemessene Parameter bei T0 und T2:

- DAS28
- aktuelles Körpergewicht
- Fragebögen: FFbH (Funktionsfragebogen Hannover), HAQ (Health Assessment Questionnaire), RAID (Rheumatoid Arthritis Impact Disease)
- Labor: CRP, BSG, großes Blutbild, Cholesterol (gesamt, HDL, LDL), Triglyzeride, Harnsäure, Glucose, Urin Status.

MetS-Zyto-Gruppe: gemessene Parameter bei T0 und T2:

- aktuelles Körpergewicht
- Labor: CRP, BSG, großes Blutbild, Cholesterol (gesamt, HDL, LDL), Triglyzeride, Harnsäure, Glucose, Urin Status.

3.3.2. Zusätzliche zytometrische Untersuchungen

Zwei zusätzliche Visiten fanden bei der RA-Zyto-Gruppe und bei der MetS-Zyto Gruppe statt, und zwar T1 (am dritten Fastentag) und T3 (nach Ende des Fastens, am letzten Tag des stationären Aufenthaltes). Folgendes wurde gemessen:

RA-Zyto-Gruppe

- DAS28
- aktuelles Körpergewicht
- Labor: CRP, BSG, großes Blutbild, Cholesterol (gesamt, HDL, LDL), Triglyzeride, Urin Status.

MetS-Zyto-Gruppe

- aktuelles Körpergewicht

- Labor: CRP, BSG, großes Blutbild, Cholesterol (gesamt, HDL, LDL), Triglyzeride, Urin Status.

Für diese beiden Gruppen wurde die Verteilung der verschiedenen Blutzell-Populationen, insbesondere der Monozyten, mit Hilfe eines durchflusszytometrischen Verfahrens zu vier verschiedenen Zeitpunkten gemessen:

T0: ein Tag vor dem Fastenbeginn

T1: am dritten Fastentag

T2: am letzten Fastentag

T3: am Tag der Entlassung aus der Klinik (in der Regel drei Tage nach Fastenende).

Für nachfolgende Analysen wurden Stuhlproben vor und nach dem Fasten gesammelt und eingefroren. Außerdem wurden bei jeder Visite Serum-Proben, EDTA-Vollblut-Proben, PAXgene-Proben und Urinproben gesammelt und ebenfalls für künftige Analysen eingefroren.

3.3.3. Follow-up nach Krankenhausentlassung: Visite T4

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden alle Patienten aus der RA-Gruppe gefragt, ob sie an einer telefonischen Befragung nach dem Fasten teilnehmen möchten. Ziel war es, längerfristige Effekte des Fastens auf die Gelenkschmerzen zu erfassen und die Ernährungsweise in Zusammenhang mit einer möglichen Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome zu bringen. Zwischen dem 08.07.2016 und dem 11.08.2016, im Durchschnitt vier Monate nach der Entlassung, wurden alle RA-Patienten telefonisch kontaktiert und befragt, ob sie an der Follow-up-Befragung immer noch teilnehmen möchten.

Es wurden 20 Patienten telefonisch erreicht, zehn konnten trotz mehrerer Versuche an verschiedenen Tagen und Tageszeiten nicht erreicht werden. Alle Patienten, die erreicht wurden, haben sich erneut bereit erklärt, an der Befragung teilzunehmen. Die Befragung beinhaltete folgende Fragen:

1. Diät

- Ernährung vor dem Fasten: (Nr. der Diät – siehe unten)
- Haben Sie Ihre Ernährung nach dem Fasten geändert?
nein (0)/ etwas (1)/ stark (2)
- Ernährung nach dem Fasten: (Nr. der Diät – siehe unten)

Diät (Nummer)

- (1) keine Einschränkung
- (2) vegetarisch (kein Fleisch, kein Fisch)
- (3) vegetarisch + Fisch
- (4) vegan
- (5) glutenfrei
- (6) intermittierendes Fasten
- (7) Ayurveda
- (8) andere

- 2. Lassen sich ihre Gelenkbeschwerden durch Diät beeinflussen?
- 3. Meiden Sie bewusst bestimmte Nahrungsmittel wegen der Rheumabeschwerden? Welche? Warum?
- 4. Gibt es Nahrungsmittel, die Ihre Beschwerden verbessern? Welche?
- 5. Aktuelle Ernährung (je einzeln erfragt, Antwortmöglichkeiten: ja/nein)
 - Kohlenhydrate: Kartoffel, Reis, Mais, Soja, Getreide (Weizen, Roggen), Bohnen, Erbsen, Obst, Gemüse
 - Milchprodukte: Milch, Joghurt, Käse
 - Ei
 - Fleisch: Geflügel, Rind, Schwein
 - Fisch
 - Tee, Kaffee
 - Gewürze
 - Zucker, Schokolade
 - Nüsse
 - antibiotisch wirkende Nahrungsmittel: Meerrettich, Knoblauch, Zwiebel, Cranberry
 - Probiotika: Lactobacilli/Bifidobacteria, Saccharomyces
 - Vitamin-Präparate: Vitamin-B-Komplex, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E

6. Wie gut hat das Fasten gegen Ihre rheumatoide Arthritis geholfen?
(sehr gut = 0; sehr schlecht = 10)
7. Sofern es zu einer Besserung der Beschwerden der rheumatoiden Arthritis kam, wie lange hat die Besserung nach dem Fasten angehalten? (in Wochen)
8. Aktuell: RAID Fragebogen: (sehr gut = 0; sehr schlecht = 10) (siehe 3.5.3.3)
9. Morgensteifigkeit aktuell in Minuten?
10. Beschwerden/Schmerzen in der ersten Woche nach dem Fasten:
Krankheitsaktivität Gelenke (keine = 0; maximal = 10)
11. Beschwerden/Schmerzen im ersten Monat nach dem Fasten:
Krankheitsaktivität Gelenke (0-10)
12. Beschwerden/Schmerzen im ersten Quartal nach dem Fasten:
Krankheitsaktivität Gelenke (0-10)
13. Therapieänderung seit der Entlassung aus dem Krankenhaus für
NSAR, Prednisolon, MTX, anti-TNF-alpha-Antikörper

3.4. Durchführung des Fastens

3.4.1. Definition des Fastens

In den von der Ärztesgesellschaft Heilfasten und Ernährung e. V. im Jahr 2010 publizierten Leitlinien zur Fastentherapie⁵³ ist das Fasten „der freiwillige Verzicht auf feste Nahrung und Genussmittel für begrenzte Zeit. Bei richtig durchgeführtem Fasten besteht gute Leistungsfähigkeit ohne Hungergefühl. Fasten betrifft den Menschen in seiner Körper-Seele-Geist-Einheit.“

Laut diesen Leitlinien sind zu beachten:

- eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (mind. 2,5 l/Tag), wobei die Möglichkeit besteht, Obst und Gemüsesäfte, sowie Honig zu verzehren mit einer gesamten Energiezufuhr von weniger als 500 kcal/Tag
- die Förderung der Ausscheidungsprozesse über die Ausscheidungsorgane (Darm, Leber, Niere, Haut, Lunge)
- ein gutes Gleichgewicht zwischen Bewegung und Ruhe
- ein sorgfältiger Kostaufbau und die Einführung eines gesunden Lebensstils.

3.4.2. Durchführung des Fastens auf Station

Auf der Station für Naturheilkunde wurde das Fasten nach Buchinger⁵¹ praktiziert. Ein Tag nach der stationären Aufnahme führten die Patienten einen „Reis-Obst-Tag“ durch. Sie erhielten niedrigkalorische und salzarme Mahlzeiten bestehend aus gekochtem Gemüse und Reis (max. 800 kcal am Tag). Das eigentliche Fasten begann am Abend des „Reis-Obst-Tages“ (zweiter stationärer Tag) mit dem Verzehr einer laxativen Lösung von 30-40 g Glaubersalz in 750 ml Wasser. Im Fall von schlechter Verträglichkeit der Glaubersalzlösung wurde den Patienten ein Esslöffel Rizinusöl gegeben. Zwei Patienten nahmen Rizinusöl anstatt Glaubersalz. Die maximale Fastendauer betrug zehn Tage, wobei nach individueller Verträglichkeit täglich entschieden wurde, ob das Fasten fortgeführt oder abgebrochen werden sollte. Während des Fastens wurden die Patienten gebeten, zwei bis drei Liter Flüssigkeit pro Tag zu trinken, dazu zählten:

- Wasser
- Tee: kein schwarzer oder grüner Tee (koffeinhaltig), keine Früchte-, Hagebutten- oder Ingwertees (Anregung Magensaftproduktion und Appetit)
- Obstsäfte: max. 200 ml/Tag
- leichte standardisierte Gemüsebrühe

Die gesamte Energiezufuhr betrug maximal 300 kcal pro Tag.

Ab dem zweiten Fastentag wurde an jedem zweiten Tag ein rektaler Einlauf mit einem Liter Wasser empfohlen, der die Entfernung von abgestorbenen Enterozyten, Kotresten, abgestorbener Darmflora, und Gallenflüssigkeit diene. Drei Patienten lehnten die rektalen Einläufe ab und tranken stattdessen jeden zweiten Tag eine Lösung aus Bittersalz. Den Patienten wurde täglich ein „Leberwickel“ empfohlen. Dafür wurde eine Wärmflasche auf den rechten Oberbauch des liegenden Patienten gelegt und solange gelassen, wie der Patient es als angenehm empfand. Diese Prozedur diene der besseren Durchblutung der Leber als Ausscheidungsorgan und förderte die Entspannung.

Im Anschluss an das Fasten wurden für eine optimale Wiedereinführung der Nahrung drei Aufbau tage nach folgendem Protokoll durchgeführt:

Aufbautag 1:

- Frühstück: Linusitsuppe mit Körnern + ein Apfel
- Mittag: Kartoffelsuppe
- Abendessen: Linusitsuppe mit Körnern + ein Apfel

Aufbautag 2:

- Frühstück: Linusitsuppe mit Körnern + ein Apfel + zwei Scheiben Knäckebrot mit Fruchtaufstrich
- Mittag: Pell- oder Salzkartoffeln mit Möhren und gerösteten Körnern
- Nachmittag: zwei Scheiben Knäckebrot mit Honig
- Abendessen: Linusitsuppe mit Körnern + ein Apfel + Buttermilch

Aufbautag 3:

- Frühstück: Linusitsuppe mit Körnern + ein Apfel + ein Grahambrot mit Fruchtaufstrich
- zweites Frühstück: Buttermilch oder Obst

- Mittag: Rohkostsalat + Pell- oder Salzkartoffeln mit Gemüse und gerösteten Körnern
- Nachmittag: zwei Scheiben Knäckebrot mit zehn Gramm Butter und Honig
- Abendessen: eine Scheibe Grahambrot mit zehn Gramm Butter + Quark oder vegetarischer Brotaufstrich + Obst.

Danach begannen die Patienten eine normokalorische Diät und wurden aufgefordert, auf eine gesunde Ernährung zu achten. Während des Aufenthaltes erhielten die Patienten Schulungen von Ernährungsberatern zu gesunder Ernährung und gesundem Lebensstil, sowie nach Wunsch eine individuell angepasste Beratung.

3.4.3. Compliance

Die Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und bedienten sich beim Trinken und Essen selbstständig. Die tatsächliche Menge von Säften und Brühe wurde während des Fastens nicht kontrolliert. Es konnte aber indirekt kontrolliert werden, ob in der Fastenzeit tatsächlich keine feste Nahrung verzehrt wurde, indem die Ketonkörpermessung zum Standard Urin-Status gehörte. Physiologischerweise steigt während des Fastens die Ketonkörperproduktion (auch im Urin), da dem Körper kaum Glucose zur Verfügung steht und als wesentliche Energiequelle gespeicherte Fettsäuren abgebaut werden. Die Ketonkörper entstehen als Abbauprodukte der Lipolyse und decken einen Großteil des Energiebedarfs.

Da die Patienten auf eigenen Wunsch und teils mit langer Wartezeit bis hin zu Monaten die Fastentherapie mit Krankenhausaufenthalt begonnen, ist davon auszugehen, dass bei allen Patienten die Motivation hoch war. Sie durften jederzeit nach Besprechung mit dem behandelnden Arzt das Fasten abbrechen. Die Patienten lernten auch durch die vielen gemeinsamen Aktivitäten ihre Mitpatienten kennen und die Gruppendynamik spielte ebenfalls eine Rolle bei der Compliance. So konnte aufgrund der stationären Bedingungen, der individuellen Motivation zum Fasten und der Gruppendynamik von einer guten Compliance ausgegangen werden.

3.5. Zielparameter und Messinstrumente

3.5.1. DAS28

Der Disease Activity Score (DAS) ist ein unterstützendes klinisches Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität der RA (Stärke der Entzündung zu einem bestimmten Zeitpunkt) und wurde von der EULAR (European League Against Rheumatism) entwickelt. Der DAS28 bezieht sich auf 28 Gelenke (Ellenbogen-, Schulter-, Finger-, Hand-, und Kniegelenke). Folgende Parameter werden in dem DAS28 berechnet:⁶³

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (bezieht sich auf die 28 definierten Gelenke)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (bezieht sich auf die 28 definierten Gelenke)
- BSG (mm/1h) oder CRP (mg/l)
- subjektiver aktueller Schmerz: Selbsteinschätzung durch den Patienten: Um den subjektiven Parameter Schmerz als Ausdruck der Krankheitsaktivität zu messen, eignet sich eine visuelle Analogskala (VAS-Schmerz).⁶⁴ Seine Messung erfolgt auf einer waagerechten visuellen Analogskala (VAS) von 10 cm Länge, von „kein Schmerz“ bis „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Der Patient zeigt, wo sein aktueller Schmerz liegt. Für die Messung des DAS28 wurde der VAS in mm umgerechnet ($\times 10$). Der VAS wurde bei jeder Untersuchung mündlich gefragt. Wenn der Patient keinen Wert angab, wurde der Wert aus dem Fragebogen "RAID Schmerzen" übernommen (siehe 3.5.3.3).

Der DAS28 wird in klinischen Studien und in der Praxis routinemäßig zur Einschätzung der Krankheitsaktivität sowie zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt und wird mithilfe der BSG nach folgender Formel berechnet. TJC (tender joint count) beschreibt die Anzahl der schmerzhaften Gelenke und SJC (swollen joint count) die Anzahl der geschwollenen Gelenke.⁶⁵

$$\text{DAS28 (BSG)} = 0,56 \times \sqrt{(\text{TJC28})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{SJC28})} + 0,014 \times (\text{VAS}) + 0,70 \times \ln(\text{BSG})$$

Alternativ kann zur Berechnung des DAS28 nach folgender Formel auch das CRP benutzt werden:⁶⁵

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 \times \sqrt{(\text{TJC28})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{SJC28})} + 0,014 \times (\text{VAS}) + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,96$$

Der DAS28 ist ein Score ohne Einheit und geht von 0,49 bis 9,07 (vereinfacht 0-10). Die Werte folgen einer Normalverteilung. Für seine Auswertung kann der DAS28 in vier Kategorien eingeteilt werden:⁶³

- hohe Krankheitsaktivität: $\geq 5,1$
- moderate Krankheitsaktivität: $\geq 3,2$ bis $< 5,1$
- geringe Krankheitsaktivität: $\geq 2,6$ bis $< 3,2$
- Remission: $\text{DAS28} < 2,6$

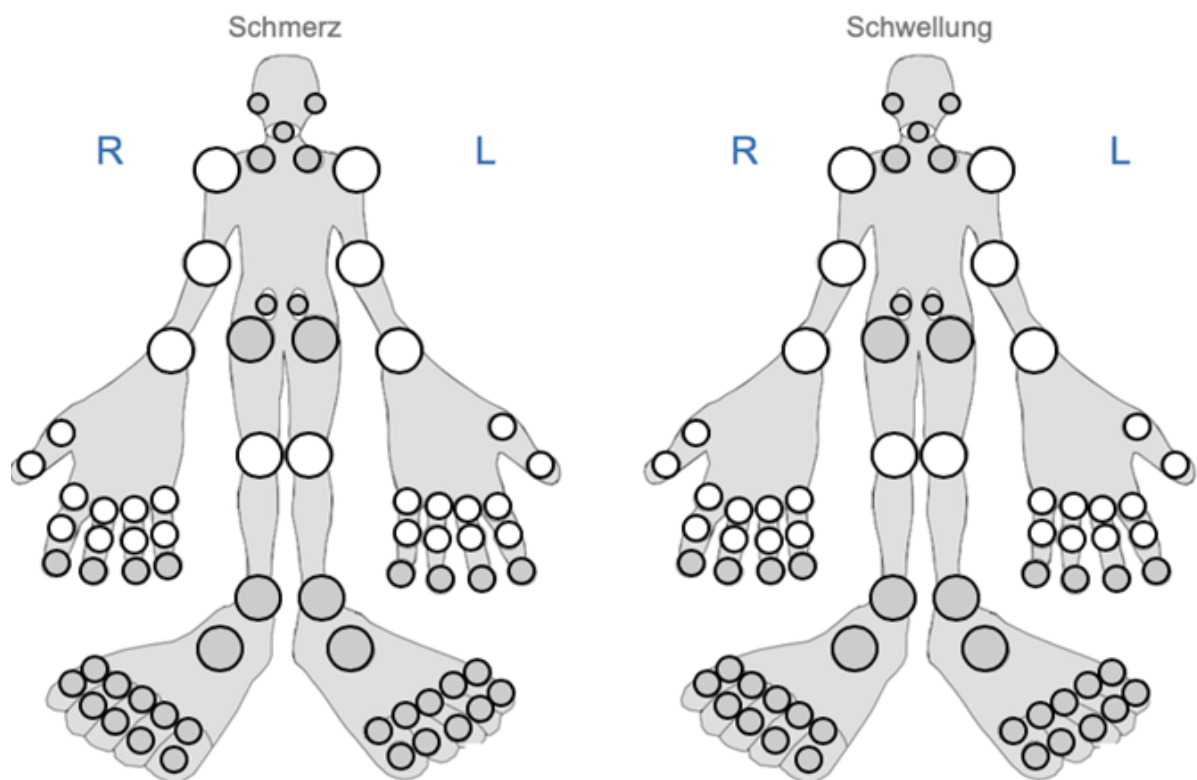


Abbildung 2- Die 28 vom DAS28 erfassten Gelenke (weiße Kreise)

3.5.2. Messung der Laborparameter

Die Untersuchung der Laborparameter erfolgte im Hospital Laborverbund Brandenburg-Berlin GmbH. Die Blutbildparameter Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Lymphozyten wurden aus EDTA-Blut mittels Fluoreszenz im Durchflusszytometer gemessen.⁶⁶ Das CRP wurde aus dem Serum durch Immunturbidimetrie (Messung durch Abschwächung eines Lichtstrahls) gemessen.⁶⁷ Für die Messung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde aus EDTA-Blut in einem speziellen BSG-Röhrchen nach einer Stunde die Distanz in Millimeter abgelesen, um die sich die Erythrozyten abgesetzt haben. Die Messung von Triglyzeriden, Gesamtcholesterol, HDL- und LDL-Cholesterol erfolgte im Serum durch einen enzymatischen Farbttest. Die Messung der Harnsäure und Blutglucosekonzentration erfolgte im Serum mit einer photometrischen Bestimmung. Die Messung der Ketonkörper erfolgte mit Urineststreifen.

3.5.3. Fragebögen

3.5.3.1. HAQ

Die funktionelle Beeinträchtigung wurde mittels standardisierter Fragebögen abgefragt: Der „Health-Assessment-Questionnaire“ (HAQ) ist ein Score zur Abschätzung der Lebensqualität bei RA-Patienten und umfasst Fragen zu physischer und psychischer Behinderung, Schweregrad der Erkrankung, Schmerzen, Berufstätigkeit, Einkommen, Kosten der Behandlung und Medikamentennebenwirkungen.⁶⁸⁻⁷⁰ Sehr häufig wird nur der Abschnitt über Schmerzen und körperliche Behinderung mit 24 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens abgefragt. Nur diese 24 Fragen wurden im Rahmen der Studie abgefragt. Die Skalierung der Behinderung erfolgt von 0–3 (0 = keine, 3 = maximale Einschränkung). Angegeben wird der Mittelwert aller Antworten. In der Rheumatologie ist der HAQ ein sehr häufig verwendeter Score zur Messung der Lebensqualität und Gesundheit der Patienten mit RA. Wenn ein Patient vergessen hatte, eine Frage zu beantworten, wurde die Antwort auf diese Frage vom zweiten Fragebogen (bei T0 bzw. T2) übernommen.

3.5.3.2. FFbH

Der FFbH – Funktionsfragebogen Hannover umfasst 18 Fragen zu Tätigkeiten des täglichen Lebens.^{68,71} Die Fragen werden mit „ja“ (2 Punkte), „ja, aber mit Mühe“ (1 Punkt), „nein oder nur mit fremder Hilfe“ (0 Punkte) beantwortet. Aus der Summe der erzielten Punkte wird die Prozentzahl (gemessen an den maximal erreichbaren Punkten) berechnet.

3.5.3.3. RAID

Der RAID-Fragebogen ist ein Fragebogen für RA-Patienten mit dem Ziel, die aufgrund der rheumatoiden Arthritis eintretenden psychischen und physischen Beeinträchtigungen zu erfassen. Folgende 7 Fragen werden auf einer Skala von 0 bis 10 beantwortet (0 = keine Beeinträchtigung; 10 = stärkste Beeinträchtigung).⁶⁹

- Wie stark waren Ihre Schmerzen aufgrund der rheumatischen Erkrankung in den letzten sieben Tagen? (RAID Schmerzen)
- Wie groß waren die Schwierigkeiten, die Sie in den letzten sieben Tagen wegen Ihrer rheumatischen Erkrankung bei Ihren alltäglichen körperlichen Tätigkeiten hatten? (RAID Funktionsfähigkeit)
- Wenn Sie an Ihre rheumatische Erkrankung insgesamt denken: Wie stark war Ihre Müdigkeit in den letzten sieben Tagen? (RAID Müdigkeit)
- Wenn Sie an Ihre rheumatische Erkrankung insgesamt denken: Wie groß waren Ihre Schwierigkeiten mit Schlaf (insbesondere nächtlichem Durchschlafen)? (RAID Schlafstörung)
- Wenn Sie an Ihre rheumatische Erkrankung insgesamt denken: Wie war Ihr körperliches Wohlbefinden insgesamt? (RAID körp. Wohl.)
- Wenn Sie an Ihre rheumatische Erkrankung insgesamt denken: Wie war Ihr psychisches Wohlbefinden? (RAID psych. Wohl)
- Wie schwierig war es in den letzten sieben Tagen alles in allem für Sie, mit der rheumatischen Erkrankung zurechtzukommen? (RAID Situationsbewältigung)

3.5.4. Durchflusszytometrie

In den beiden Zyto-Gruppen wurde bei T0 bis T3 die Verteilung der verschiedenen Zellpopulationen im Blut untersucht. Die zytometrische Untersuchung erlaubt eine Charakterisierung von Zell-Populationen anhand der Messung der intra- und extrazellulären Antigene der einzelnen Zellen und damit eine quantitative Bestimmung der verschiedenen Populationen auf der Basis von einer Million gemessener Zellen.

3.5.4.1. Grundlagen der Durchflusszytometrie⁷²

Die Begriffe Durchflusszytometrie und FACS (fluorescence activated cell sorting) werden meistens synonym verwendet. Die Methode erlaubt eine Quantifizierung von Zellen oder Partikeln aufgrund ihrer relativen Größe, ihrer Granularität und relativen Fluoreszenzintensität mit Hilfe von Laserstrahlung. Für die Messung mit einem Durchflusszytometer müssen die Zellen in einer Einzelzellsuspension vorliegen. Es können Partikel mit einem Durchmesser von einem Mikrometer unterschieden werden. Die zellulären Bestandteile einer Probe passieren nacheinander einen Laserstrahl im Durchflusszytometer. Das Laserlicht wird dabei in Abhängigkeit von ihrer Größe (Vorwärtsstreulicht) und Granularität (Seitwärtsstreulicht) in verschiedene Richtungen gestreut. Die vermessene Zelle wird aufgrund der Intensität des Vorwärtsstreulichts und des Seitwärtsstreulichts charakterisiert. Die Methode wird ergänzt durch den Einsatz von Fluorochrom-markierten Antikörpern, die antikörperspezifisch mit unterschiedlichen Farbstoffen markiert sind und die durch Inkubation der Zellen mit diesen Antikörpern vor der Messung an bestimmte zelluläre Antigene binden. Es können mehrere unterschiedlich markierte Antikörper gegen verschiedene Zellstrukturen gleichzeitig der Probe zugegeben werden.

Wenn eine Antikörper-beladene Zelle den Laserstrahl des Durchflusszytometers passiert, werden die Fluorochrome zur Fluoreszenz in der für sie charakteristischen Emissionswellenlänge angeregt und das emittierte Licht wird quantifiziert. Die Zusammensetzung des Fluoreszenzlichts und die Intensität der verschiedenen Wellenlängen ermöglichen die Detektion von verschiedenen zellulären Strukturen, sowie

die Bestimmung von deren relativen Anteilen in der Zelle. Damit lassen sich die verschiedenen Zellpopulationen subtypisieren. Für eine standardisierte Auswertung der Daten wurde die von der Arbeitsgruppe entwickelte Software immunoClust eingesetzt.⁷³

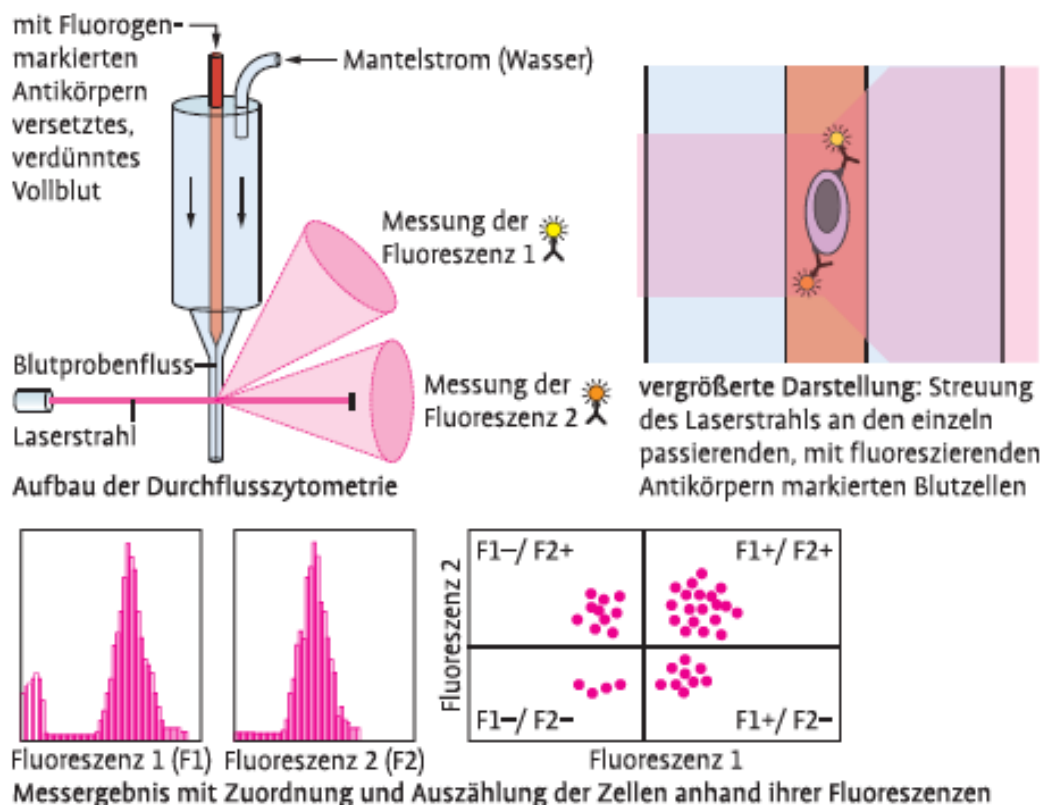


Abbildung 3- Durchflusszytometrie (FACS)⁷²

3.5.4.2. Studienprotokoll

1. Bei jeder Visite wurde ein zehn Milliliter EDTA-Vollblutröhrchen von jedem Patienten entnommen.
2. Die Erythrozyten wurden mit Erythrozyten-Lysepuffer (ELB) lysiert, die Probe wurde mehrmals gewaschen. So wurden später nur die Leukozyten analysiert.
3. Eine 20 μ L Probe wurde entnommen und Trypanblau zugegeben. Trypanblau färbt die toten Zellen, die während der zytometrischen Messung nicht gemessen werden dürfen. Die lebenden Zellen aus dieser Probe wurden manuell gezählt und diese Zahl wurde später für die Auswertung der Ergebnisse benutzt.

4. Die Zelllösung wurde mit Beriglobin gemischt, um Zellverklumpung zu vermeiden.
5. Die Zellen wurden mit einer Paraformaldehyd-Lösung (CellFix) fixiert.
6. Die Antikörper-Cocktails wurden vorbereitet: Zehn Zytometrieröhrchen mit sieben verschiedenen Zytometrie-Farbstoffen. Hierbei markiert jeder Farbstoff ein Antigen, mitunter aber bis zu drei Antigene, die jeweils zu Zellpopulationen gehören, die über andere eindeutige Marker voneinander abgetrennt werden können (Tabelle 1).

| Cocktail | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------|-----|------------|-------------------|--------|-------------|--------|------------|---|---|----|
| | CD3 | CD27/CD123 | IgD / CD14 / CD56 | CD45RA | CD8/HLA-DR | CD19 | CD4 / CD16 | | | |
| | CD3 | CD64 | CD33 / NKG2D | HLA-DR | CD56 / CD14 | CD32 | CD4 / CD16 | | | |
| | CD3 | CD244 | CD163 / CRTH-2 | CD128b | CD14 | CCR2 | CD4 / CD16 | | | |
| | CD3 | CD35 | CD119 | CD107a | CD14 | CD120b | CD4 / CD16 | | | |
| | CD3 | CD46 | CD88 | CD21 | CD14 | CD55 | CD4 / CD16 | | | |
| | CD3 | CD45RA | CXCR4 | CD62L | CCR7 | CXCR3 | CD4 / CD19 | | | |
| | CD3 | BDCA2 | CD1c | HLA-DR | CD14 | CD11c | CD19 | | | |
| | CD3 | CD138 | CD38 | HLA-DR | CD69 | CD20 | CD19 | | | |
| | CD3 | CD134 | ICOS | CD154 | CD69 | CD25 | CD4 / CD19 | | | |
| | CD3 | CD28 | CD31 | CD45RA | CD69 | CD152 | CD4 / CD19 | | | |

Tabelle 1- Die zehn benutzten Antikörper-Cocktails

7. Die Zelllösung und die verschiedenen Antikörper-Cocktails wurden in den Zytometrie-Röhrchen gemischt.
8. Die zytometrische Messung wurde mit einem Becton Dickinson (BD) FACSCanto II™ durchgeführt. Zelltrümmer, Erythrozyten und Thrombozyten wurden mit Hilfe der SSC/FSC-Eigenschaften von der Messung ausgeschlossen.
9. Die Zytometrie-Daten wurden mithilfe des Software immunoClust automatisiert geclustert und nach Populationsgröße analysiert.⁷³

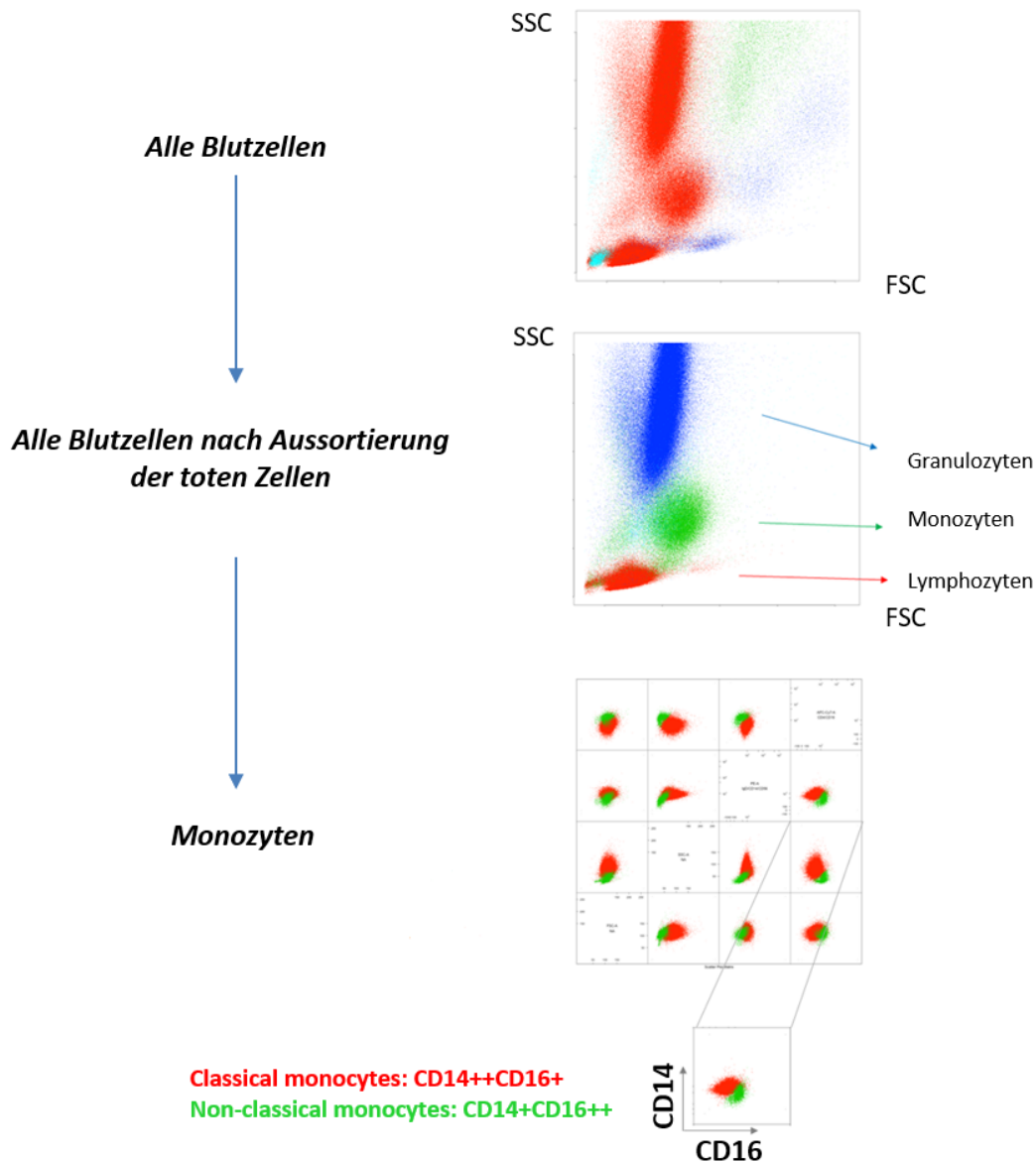


Abbildung 4- Zytometrische Messung der Blutzellen am Beispiel der Patientin mit ID-1863.

SSC= Seitwärtsstreulicht; FSC= Vorwärtsstreulicht

3.6. Statistik

3.6.1. Computersoftware

Die Datenauswertung erfolgte mittels Computersoftware Excel und IBM SPSS. Da die Stichprobe relativ klein war ($N \leq 30$), wurden nicht-parametrische statistische Tests eingesetzt. Zum Vergleich der Parameter vor und nach dem Fasten wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben benutzt. Zum Vergleich der Leukozytenanzahl zwischen RA-

Zyto-Gruppe und MetS-Zyto-Gruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Lediglich für die Parameter „Anzahl an non-classical monocytes“ und „Proportion an non-classical monocytes“ wurde nach Prüfung der Normalverteilung (Anderson-Darling-Anpassungstest) zum Vergleich vor und nach dem Fasten sowie zum Vergleich zwischen der RA-Zyto-Gruppe und der MetS-Zyto-Gruppe ein t-test benutzt.

Für alle statistischen Tests wurden p-Werte $\leq 0,05$ als signifikant erkannt.

3.7. Ethik

Die Studie BioFast (Ethik-Antrag: EA4/117/15) wurde von der Ethikkommission der Charité am 09.10.2015 genehmigt.

4. ERGEBNISSE

Im Folgenden werden in den Tabellen alle p-Werte $\leq 0,05$ (signifikanter Unterschied) mit * markiert.

4.1. Retrospektive Studie

4.1.1. Studienpopulation

Anhand von elektronisch gespeicherten Arztbriefen wurden alle Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen dem 01.09.2015 und dem 30.11.2015 stationär aufgenommen wurden und gefastet haben. Es waren insgesamt 35 Patienten.

4.1.2. Verteilung der Stichprobe bezüglich Alter, BMI, Therapie, Fastentyp, BSG und CRP

Von den 35 Patienten waren vier männlich (11%) und 31 weiblich (89%). Bei der Aufnahme lag das Alter (Median) bei 57 Jahren. Die Fastendauer (Median) betrug acht Tage, wobei 29 Patienten ein Saftfasten und sechs ein Schleimfasten durchgeführt haben. Die VAS-Schmerzskala lag bei Aufnahme bei 5,0 mm (Median).

Bezüglich der Rheumamedikation bei Aufnahme nahmen 14 Patienten Prednisolon (im Durchschnitt 4,4 mg/Tag), 22 wurden mit Basistherapie behandelt (MTX, Hydroxychloroquin, Leflunomid) und acht Patienten erhielten Biologicals (Etanercept, Tocilizumab, Adalimumab, Certolizumab).

4.1.3. Parameter

4.1.3.1. Körpergewicht und BMI

Es zeigte sich eine signifikante Abnahme für die Parameter Körpergewicht (Median von 64,9 kg auf 61,0 kg mit $p = 0,042$) und BMI (Median von $24,8 \text{ kg/m}^2$ auf $22,9 \text{ kg/m}^2$ mit $p < 0,0005$) während des Fastens (Tabelle 2).

4.1.3.2. VAS: Schmerzen

Das Schmerzniveau (VAS zur Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität) zeigte ebenfalls eine signifikante Senkung während des Fastens (Median 5,0 mm auf 3,0 mm; $p = 0,001$) (Tabelle 2).

4.1.3.3. CRP:

Bei 14 Patienten waren Daten bezüglich CRP am Tag der Aufnahme und bei der Entlassung verfügbar, wobei nur neun Patienten einen pathologisch erhöhten CRP-Wert aufwiesen. Bei sechs dieser neun Patienten sank der CRP-Wert im Verlauf (volle Linien), bei drei Patienten fand sich ein Anstieg (gestrichelte Linie) (Abbildung 5). Unter diesen drei Patienten kann der Patient mit ID-16 als Ausreißer gesehen werden. Er entwickelte während des Krankenhausaufenthalts einen akuten Herpes Zoster, was vermutlich für den drastischen Anstieg seiner Entzündungswerte am Ende des Aufenthaltes verantwortlich gemacht werden kann. Sein CRP-Wert stieg von 10,3 mg/l bei der Aufnahme auf 130 mg/l bei der Entlassung.

Für das CRP konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten vor und nach dem Fasten gemessen werden (Tabelle 2, Abbildung 5).

4.1.3.4. BSG

Bei elf Patienten waren Daten bezüglich der BSG am Tag der Aufnahme und bei der Entlassung verfügbar, wobei bei sieben Patienten die BSG bei der Aufnahme pathologisch erhöht war. Bei allen diesen Patienten sank der BSG-Wert im Verlauf (volle Linien), außer bei dem bereits genannten Patient ID-16, der einen Herpes Zoster entwickelte (gestrichelte Linie). Sein BSG-Wert stieg von 41 mm/1h (Aufnahme) auf 84 mm/1h (Entlassung). Bei einem Patienten blieb der BSG-Wert gleich. Es zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied des BSG-Wertes zwischen den Zeitpunkten vor und nach dem Fasten (Tabelle 2, Abbildung 5).

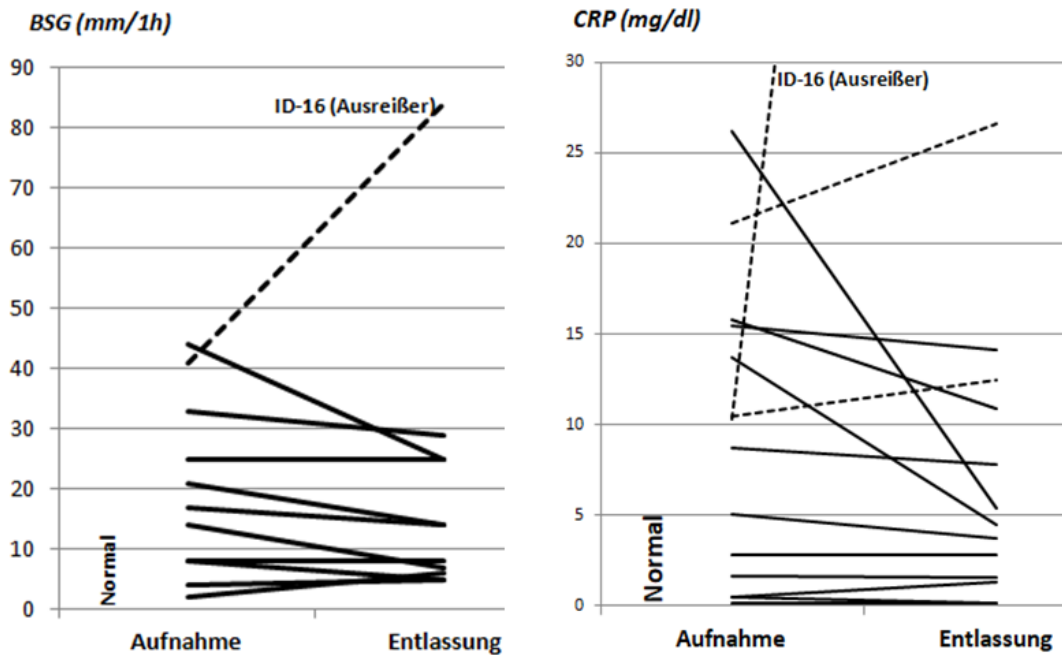


Abbildung 5- BSG- und CRP-Wert bei Aufnahme und bei Entlassung einzelner Patienten

Tabelle 2- Retrospektive Studie: Alter, Fastendauer, Körpergewicht, BMI, VAS, CRP, BSG

| | N | | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|---|--------|---------|------------|--------|---------|---------|----------|
| | Gültig | Fehlend | | | | | |
| Alter (Jahre) | 35 | 0 | 57,03 | 57,00 | 34,00 | 81,00 | |
| Fastendauer (Tage) | 35 | 0 | 8,29 | 8,00 | 5,00 | 11,00 | |
| Körpergewicht bei Aufnahme (kg) | 20 | 15 | 68,79 | 64,90 | 56,00 | 99,40 | 0,042* |
| Körpergewicht bei Entlassung (kg) | 5 | 30 | 68,60 | 61,00 | 56,00 | 93,00 | |
| BMI bei Aufnahme (kg/m ²) | 20 | 15 | 25,19 | 24,75 | 20,80 | 39,80 | < 0,0005 |
| BMI bei Entlassung (kg/m ²) | 20 | 15 | 23,73 | 22,87 | 19,45 | 37,25 | |
| VAS bei Aufnahme (mm) | 28 | 7 | 5,04 | 5,00 | 0,00 | 9,00 | 0,001* |
| VAS bei Entlassung (mm) | 23 | 12 | 2,96 | 3,00 | 0,00 | 6,00 | |
| CRP bei Aufnahme (mg/l) | 34 | 1 | 5,38 | 1,80 | 0,20 | 26,20 | 0,53 |
| CRP bei Entlassung (mg/l) | 14 | 21 | 15,89 | 4,95 | 0,20 | 130,80 | |
| BSG 1. Std bei Aufnahme (mm) | 33 | 2 | 14,88 | 13,00 | 2,00 | 44,00 | 0,34 |
| BSG 1. Std bei Entlassung (mm) | 11 | 24 | 20,18 | 14,00 | 5,00 | 84,00 | |

4.1.3.5. Prednisolondosis

Vierzehn von 35 Patienten wurden bei der Aufnahme mit Prednisolon behandelt. Bei den behandelten Patienten war die durchschnittliche Dosis 4,4 mg/Tag. Die Dosis konnte während des Krankenhausaufenthalts bei sieben Patienten reduziert werden. Die Prednisolondosis wurde bei den

behandelten Patienten im Durchschnitt während des Aufenthaltes von 4,4 mg/Tag auf 3,7 mg/Tag reduziert (Abbildung 6).

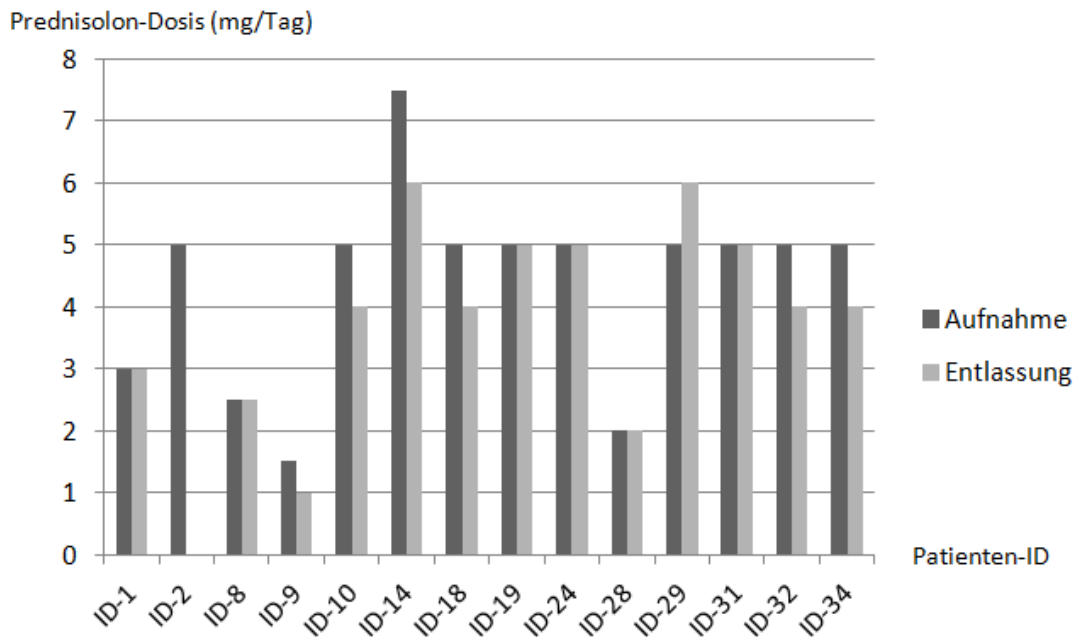


Abbildung 6- Umstellung der Prednisolondosis während des Aufenthaltes

4.1.3.6. Klinischer Verlauf nach Abschätzung des behandelnden Arztes

Anhand des im Arztbrief stehenden Fazits des behandelnden Arztes über den klinischen Verlauf wurden vier Kategorien entwickelt:

- 1: Verschlechterung des Zustandes
- 0: keine Veränderung des Zustandes
- 1: mäßige Verbesserung des Zustandes
- 2: erhebliche Verbesserung des Zustandes

Es zeigte sich bei 25 Patienten (71%) am Ende des Aufenthaltes eine klinische Verbesserung laut Arztbrief (Tabelle 3).

Tabelle 3- Klinischer Verlauf nach Abschätzung des behandelnden Arztes

| | | |
|--------------|----------------------|----|
| Kategorie -1 | Verschlechterung | 0 |
| Kategorie 0 | keine Veränderung | 7 |
| Kategorie 1 | leichte Besserung | 14 |
| Kategorie 2 | erhebliche Besserung | 11 |
| Fehlend | | 3 |
| Summe | | 35 |

4.2. Prospektive Studie

4.2.1. Studienpopulation

Nach Ausschluss der sechs Patienten, welche aus den unter 3.2.2 beschriebenen Gründen die Einschlusskriterien nicht erfüllten, nahmen 30 Patienten mit rheumatoider Arthritis und elf Patienten mit metabolischem Syndrom an der Studie teil. Darunter waren 26 Frauen und vier Männer in der RA-Gruppe und acht Frauen und drei Männer in der MetS-Zyto-Gruppe. Bei der Aufnahme lag das Alter (Median) bei 55 Jahren in der RA-Gruppe und bei 61 Jahren in der MetS-Zyto-Gruppe. In der RA-Gruppe lag bei der Aufnahme der DAS28 (Median) bei 4,0, der Schmerz (Median) (0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz) bei 5,0. Der BMI (Median) lag bei 25,0 kg/m² in der RA-Gruppe und bei 32,6 kg/m² in der MetS-Zyto-Gruppe, somit waren die Patienten im Durchschnitt in der RA-Gruppe leicht übergewichtig und in der MetS-Zyto Gruppe adipös (ein Übergewicht liegt vor bei einem BMI \geq 25 kg/m², eine Adipositas bei einem BMI \geq 30 kg/m²). Die Fastendauer (Median) betrug neun Tage in der RA-Gruppe und zehn Tage in der MetS-Zyto-Gruppe (Tabelle 4, Tabelle 5).

Tabelle 4- Charakteristika der RA-Gruppe

| | Mittelwert | Median | Min | Max |
|--------------------------|------------|--------|------|------|
| Patientenanzahl | 30 | | | |
| Alter (Jahre) | 55 | 55 | 22 | 77 |
| Fastendauer (Tage) | 9 | 9 | 4 | 11 |
| DAS28 (BSG) T0 | 3,8 | 4,0 | 1,3 | 7,1 |
| RAID Schmerz T0 | 4,8 | 5,0 | 1,0 | 9,0 |
| BMI (kg/m ²) | 26,0 | 25,0 | 17,0 | 40,0 |
| Geschlecht w/m | 26/4 | | | |

Tabelle 5- Charakteristika der MetS-Zyto-Gruppe

| | Mittelwert | Median | Min | Max |
|--------------------------|------------|--------|------|------|
| Patientenanzahl | 11 | | | |
| Alter (Jahre) | 60 | 61 | 29 | 71 |
| Fastendauer (Tage) | 9 | 10 | 6 | 11 |
| BMI (kg/m ²) | 35,0 | 32,6 | 28,0 | 49,0 |
| Geschlecht w/m | 8/3 | | | |

4.2.2. Körpergewicht und BMI

Während des Fastens zeigte sich eine signifikante Reduktion des Körpergewichts und des BMIs in der RA- und in der MetS-Zyto-Gruppe ($p < 0,0005$). Das Körpergewicht (Median) senkte sich in der RA-Gruppe von 74,0 kg auf 64,8 kg und in der MetS-Zyto-Gruppe von 108,0 kg auf 101,4 kg.

Der BMI (Median) senkte sich in der RA-Gruppe von 25,5 auf 23,2 und in der MetS-Zyto-Gruppe von 34,0 auf 33,0. Die Patienten der RA-Gruppe (Median) waren vor dem Fasten übergewichtig (BMI = 25,5) und nach dem Fasten normalgewichtig (BMI = 23,2). Die Patienten der MetS-Zyto-Gruppe waren sowohl vor als nach dem Fasten adipös (Tabelle 6, Tabelle 7).

Tabelle 6- Körpergewicht und BMI - RA-Gruppe

| | | Körpergewicht T0 (kg) | Körpergewicht T2 (kg) | BMI T0 (kg/m ²) | BMI T2 (kg/m ²) |
|----------------|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| N | Gültig | 27 | 19 | 27 | 19 |
| | Fehlend | 3 | 11 | 3 | 11 |
| Mittelwert | | 74,94 | 69,61 | 26,25 | 24,03 |
| Median | | 74,00 | 64,80 | 25,50 | 23,20 |
| Minimum | | 54,40 | 51,10 | 17,20 | 16,10 |
| Maximum | | 120,00 | 113,00 | 39,60 | 37,30 |
| p-Wert (T0-T2) | | < 0,0005* | | < 0,0005* | |

Tabelle 7- Körpergewicht und BMI - MetS-Zyto-Gruppe

| | | Körpergewicht T0 (kg) | Körpergewicht T2 (kg) | BMI T0 (kg/m ²) | BMI T2 (kg/m ²) |
|----------------|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| N | Gültig | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Fehlend | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Mittelwert | | 105,54 | 99,30 | 36,80 | 34,80 |
| Median | | 108,00 | 101,40 | 34,00 | 33,00 |
| Minimum | | 89,80 | 83,40 | 32,00 | 30,00 |
| Maximum | | 121,00 | 113,20 | 48,00 | 45,00 |
| p-Wert (T0-T2) | | < 0,0005* | | < 0,0005* | |

4.2.3. DAS28

Während des Fastens zeigte sich eine signifikante Reduktion des DAS28, sowohl mit der BSG berechnet (DAS28 (BSG)) von 4,0 auf 3,1 (Median), als auch mit dem CRP berechnet (DAS28 (CRP)) von 3,6 auf 2,7 (Median). DAS28 (BSG) sowie DAS28 (CRP) zeigten einen

p-Wert < 0,0005. Die VAS verbesserte sich signifikant von 40,0 mm auf 28,0 mm (Median) mit $p = 0,00086$. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der geschwollenen Gelenke von 4,0 auf 1,5 (Median), mit $p = 0,02$. Die Anzahl schmerzhafter Gelenke zeigte eine Tendenz zur Besserung, allerdings ohne signifikanten Unterschied. (Tabelle 8, Abbildung 7) Es konnte während des Fastens eine signifikante Besserung der BSG, nicht aber des CRP gezeigt werden (siehe 4.2.6).

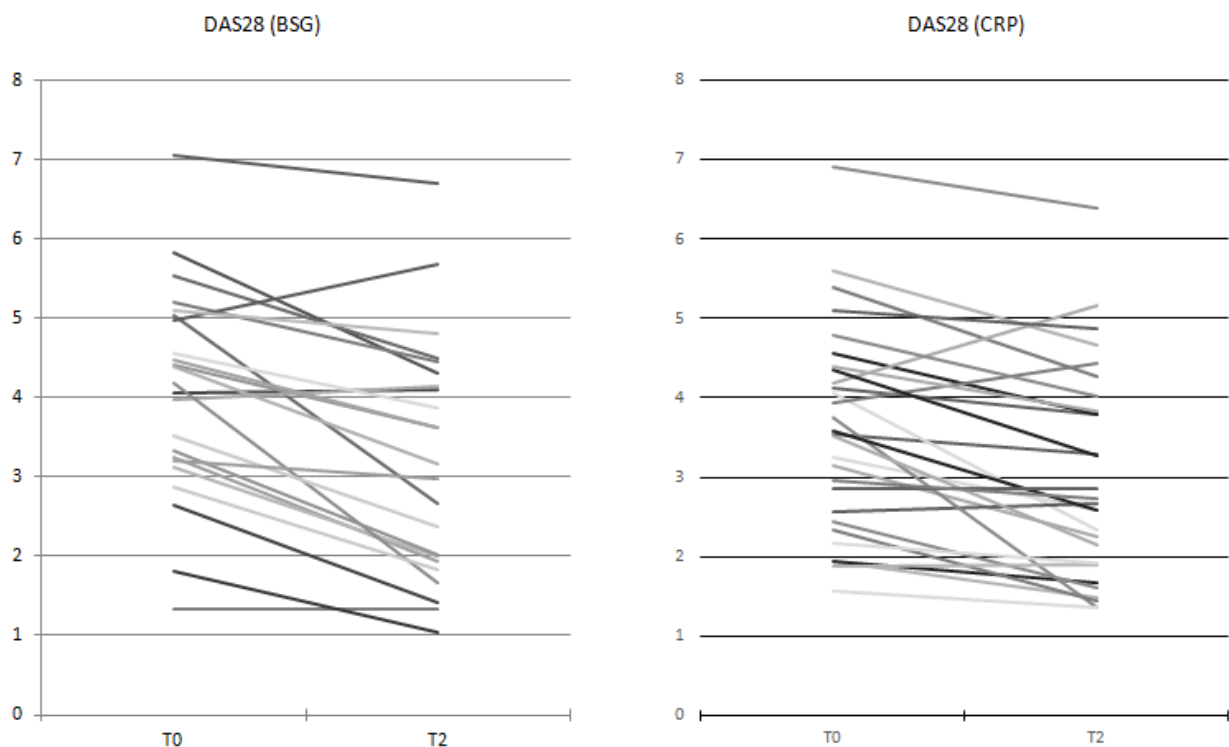


Abbildung 7- Verlauf des DAS28 jedes Patienten zwischen T0 und T2

Tabelle 8- DAS28 (BSG), DAS28 (CRP), Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, VA

| | N Gültig | N Fehlend | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|---------------------------------|----------|-----------|------------|--------|---------|---------|-----------|
| DAS28 (BSG) T0 | 28 | 2 | 3,82 | 4,01 | 1,33 | 7,05 | < 0,0005* |
| DAS28 (BSG) T2 | 25 | 5 | 3,20 | 3,13 | 1,05 | 6,70 | |
| DAS28 (CRP) T0 | 30 | 0 | 3,50 | 3,60 | 1,50 | 6,90 | < 0,0005* |
| DAS28 (CRP) T2 | 28 | 2 | 3,00 | 2,70 | 1,40 | 6,40 | |
| Anzahl geschwollener Gelenke T0 | 30 | 0 | 5,3 | 4,0 | 0,0 | 18,0 | 0,02* |
| Anzahl geschwollener Gelenke T2 | 30 | 0 | 3,7 | 1,5 | 0,0 | 28,0 | |
| Anzahl schmerzhafter Gelenke T0 | 30 | 0 | 3,8 | 1,0 | 0,0 | 28,0 | 0,218 |
| Anzahl schmerzhafter Gelenke T2 | 30 | 0 | 2,5 | 0,0 | 0,0 | 18,0 | |
| VAS T0 (mm) | 30 | 0 | 44,3 | 40,0 | 10,0 | 90,0 | 0,00086* |
| VAS T2 (mm) | 30 | 0 | 32,4 | 28,0 | 10,0 | 80,0 | |

Gemäß den EULAR-Kriterien wird eine klinische Remission⁷⁴ der RA ab einem DAS28 kleiner als 2,6 angenommen. Nach dem DAS28 (BSG) befanden sich 17,8% der Patienten vor und 36,0% der Patienten nach dem Fasten in klinischer Remission. Der DAS28 (CRP) zeigte, dass sich 30,0% der Patienten vor und 46,4% nach dem Fasten in klinischer Remission befanden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9- Klinische Remission

| | N Gültig | N Fehlend | Anzahl Pat. mit DAS28 < 2,6 | % Pat. mit DAS28 < 2,6 |
|----------------|----------|-----------|--------------------------------|---------------------------|
| DAS28 (BSG) T0 | 28 | 2 | 5 | 17,8 |
| DAS28 (BSG) T2 | 25 | 5 | 9 | 36,0 |
| DAS28 (CRP) T0 | 30 | 0 | 9 | 30,0 |
| DAS28 (CRP) T2 | 28 | 2 | 13 | 46,4 |

4.2.4. Responder und Non-Responder

Die *European League Against Rheumatism* (EULAR) definiert die Wirksamkeit einer Therapie bei RA-Patienten anhand des DAS28. Die sogenannten EULAR-Response-Kriterien klassifizieren die Besserung durch eine Therapie in drei Kategorien: gut, mäßig und fehlend nach den in Tabelle 10 gezeigten DAS28-Werten.^{65,75}

Tabelle 10- Die EULAR-Response-Kriterien

| DAS28 Verbesserung → | > 1,2 | > 0,6 und ≤ 1,2 | ≤ 0,6 |
|----------------------|-------|-----------------|---------|
| aktuelles DAS28↓ | | | |
| ≤ 3,2 | gut | mäßig | fehlend |
| > 3,2 und ≤ 5,1 | mäßig | mäßig | fehlend |
| > 5,1 | mäßig | fehlend | fehlend |

Der Vergleich zwischen den DAS28 (BSG)-Werten zum Zeitpunkt T0 zu den DAS28 (BSG)-Werten der Zeitpunkte T1, T2 und T3 ermöglichte eine Unterteilung aller Patienten der RA-Zyto-Gruppe in diese drei Kategorien. Am dritten Fastentag zum Zeitpunkt T1 (T0-T1) wurde nur 36% der Patienten als Responder eingestuft. Am Ende des Fastens (T0-T2) wurden 64% der Patienten als Responder eingestuft und am Tag der Entlassung (T0-T3) wurden 77% der Patienten als Responder eingestuft (Tabelle 11, Abbildung 8).

Tabelle 11- Responder-Status - RA-Zyto-Gruppe

| Zeitpunkt | T0-T1 | T0-T2 | T0-T3 |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Patientenzahl | 14 | 14 | 13 |
| Responder (%) | | | |
| Gut- und Mittel-Responder | 36 | 64 | 77 |
| Gut-Responder | 0 | 21 | 31 |
| Mittel-Responder | 36 | 43 | 46 |
| Non-Responder (%) | 64 | 36 | 23 |

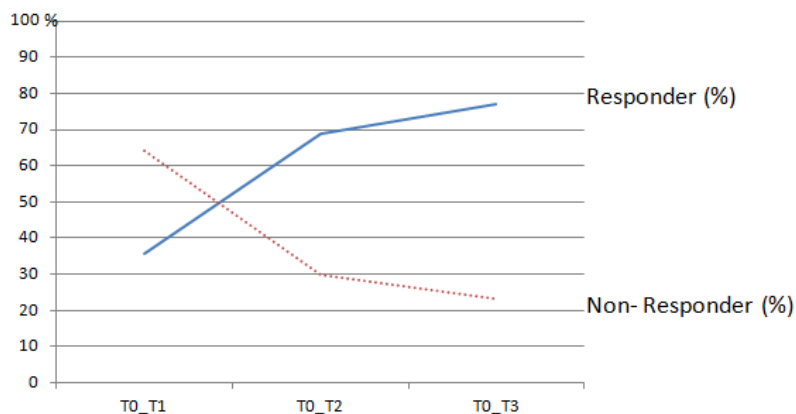


Abbildung 8- Responder-Status - RA-Zyto-Gruppe

4.2.5. Blutbild

Zu den Zeitpunkten T0 und T2 wurde bei jedem Patienten ein großes Blutbild bestimmt. Dieses beinhaltete die Bestimmungen von Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl (darunter die Subpopulationen Lymphozyten, Monozyten, sowie neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten) (Tabelle 12, Tabelle 13).

Erythrozyten und Hämoglobinkonzentration zeigten in der RA-Gruppe einen signifikanten Anstieg während des Fastens mit $p(\text{Erys}) = 0,028$ und $p(\text{Hb}) = 0,027$.

Die Leukozytengesamtanzahl senkte sich in der RA-Gruppe signifikant mit $p = 0,022$. Unter den Leukozyten zeigte sich für die eosinophilen Granulozyten und die Lymphozyten in der RA-Gruppe eine signifikante Verminderung mit $p(\text{eosinophile Granulozyten}) = 0,001$ und $p(\text{Lymphozyten}) = 0,001$.

Für die restlichen Blutbildparameter zeigte sich in der RA-Gruppe keine signifikante Veränderung während des Fastens.

Bei den Patienten in der MetS-Zyto-Gruppe zeigte sich lediglich für die Zahl der Leukozyten ($p = 0,021$) und eosinophilen Granulozyten ($p = 0,017$) eine signifikante Verminderung. Die übrigen Parameter blieben unverändert.

Tabelle 12- Blutbild - RA-Gruppe

| | N Gültig | N Fehlend | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|-------------------------|----------|-----------|------------|--------|---------|---------|--------|
| ErythrozytenT0 (Tpt/l) | 30 | 0 | 4,48 | 4,47 | 3,80 | 5,06 | 0,028* |
| ErythrozytenT2 (Tpt/l) | 28 | 2 | 4,55 | 4,51 | 3,79 | 5,50 | |
| Hämoglobin T0 (g/dl) | 30 | 0 | 13,30 | 13,40 | 9,80 | 15,00 | 0,027* |
| Hämoglobin T2 (g/dl) | 28 | 2 | 13,55 | 13,70 | 11,10 | 15,30 | |
| Leukozyten T0 (Gpt/l) | 30 | 0 | 6,21 | 6,25 | 3,00 | 11,20 | 0,022* |
| Leukozyten T2 (Gpt/l) | 28 | 2 | 5,77 | 5,65 | 3,00 | 10,90 | |
| Thrombozyten T0 (Gpt/l) | 30 | 0 | 261,77 | 272,50 | 136,00 | 441,00 | 0,829 |
| Thrombozyten T2 (Gpt/l) | 28 | 2 | 261,57 | 248,00 | 130,00 | 465,00 | |
| Neutrophile T0 (Gpt/l) | 29 | 1 | 3,85 | 3,46 | 0,86 | 10,08 | 0,072 |
| Neutrophile T2 (Gpt/l) | 28 | 2 | 3,56 | 3,60 | 0,90 | 9,22 | |
| EosinophileT0 (Gpt/l) | 29 | 1 | 0,13 | 0,09 | 0,00 | 0,35 | 0,001* |
| Eosinophile T2 (Gpt/l) | 28 | 2 | 0,09 | 0,09 | 0,00 | 0,25 | |
| Basophile T0 (Gpt/l) | 29 | 1 | 0,05 | 0,05 | 0,02 | 0,13 | 0,944 |
| Basophile T2 (Gpt/l) | 28 | 2 | 0,05 | 0,05 | 0,02 | 0,11 | |
| Monozyten T0 (Gpt/l) | 29 | 1 | 0,47 | 0,45 | 0,22 | 0,86 | 0,631 |
| Monozyten T2 (Gpt/l) | 28 | 2 | 0,46 | 0,47 | 0,19 | 0,97 | |
| Lymphozyten T0 (Gpt/l) | 29 | 1 | 1,74 | 1,54 | 0,78 | 5,04 | 0,001* |
| Lymphozyten T2 (Gpt/l) | 28 | 2 | 1,48 | 1,26 | 0,65 | 3,51 | |

Tabelle 13- Blutbild - MetS-Zyto-Gruppe

| | N Gültig | N Fehlend | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|-------------------------|----------|-----------|------------|--------|---------|---------|--------|
| ErythrozytenT0 (Tpt/l) | 10 | 1 | 4,71 | 4,70 | 4,44 | 5,08 | 0,441 |
| ErythrozytenT2 (Tpt/l) | 10 | 1 | 4,76 | 4,70 | 4,19 | 5,42 | |
| Hämoglobin T0 (g/dl) | 10 | 1 | 13,67 | 13,70 | 11,60 | 14,70 | 0,235 |
| Hämoglobin T2 (g/dl) | 10 | 1 | 13,96 | 13,95 | 11,90 | 16,10 | |
| Leukozyten T0 (Gpt/l) | 10 | 1 | 7,71 | 6,75 | 4,10 | 11,90 | 0,021* |
| Leukozyten T2 (Gpt/l) | 10 | 1 | 6,65 | 6,62 | 4,60 | 8,60 | |
| Thrombozyten T0 (Gpt/l) | 10 | 1 | 238,90 | 241,50 | 133,00 | 394,00 | 0,285 |
| Thrombozyten T2 (Gpt/l) | 10 | 1 | 244,40 | 249,00 | 151,00 | 369,00 | |
| Neutrophile T0 (Gpt/l) | 10 | 1 | 4,83 | 4,40 | 2,31 | 8,05 | 0,083 |
| Neutrophile T2 (Gpt/l) | 10 | 1 | 4,20 | 3,69 | 2,73 | 6,33 | |
| Eosinophile T0 (Gpt/l) | 10 | 1 | 0,16 | 0,18 | 0,00 | 0,23 | 0,017* |
| Eosinophile T2 (Gpt/l) | 10 | 1 | 0,11 | 0,12 | 0,00 | 0,18 | |
| Basophile T0 (Gpt/l) | 10 | 1 | 0,04 | 0,04 | 0,01 | 0,07 | 0,190 |
| Basophile T2 (Gpt/l) | 10 | 1 | 0,04 | 0,03 | 0,02 | 0,07 | |
| Monozyten T0 (Gpt/l) | 10 | 1 | 0,63 | 0,58 | 0,31 | 1,32 | 0,358 |
| Monozyten T2 (Gpt/l) | 10 | 1 | 0,54 | 0,55 | 0,28 | 0,75 | |
| Lymphozyten T0 (Gpt/l) | 10 | 1 | 2,05 | 2,06 | 1,25 | 2,82 | 0,058 |
| Lymphozyten T2 (Gpt/l) | 9 | 2 | 1,78 | 1,78 | 0,98 | 3,23 | |

4.2.6. BSG und Serumparameter

Zu den Zeitpunkten T0 und T2 wurden bei allen Patienten die BSG nach einer Stunde und folgende Serumparameter bestimmt: CRP, Triglyzeride, Gesamtcholesterol, HDL-, LDL-Cholesterol, Harnsäure, Nüchternglucose (Tabelle 14, Tabelle 15, Abbildung 9).

Es zeigte sich für CRP und BSG zunächst keine signifikante Verbesserung nach dem Fasten. Bei diesen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass die RA-Patientin mit ID-1893 während des Fastens ein Medikament trotz bekannter Unverträglichkeit zu sich genommen hatte (es handelte sich um Weihrauchkapseln, eine in der Naturheilkunde bekannte medikamentöse Therapie der RA). Bei dieser Patientin verdoppelte sich zwischen T0 und T2 die BSG (von 23 mm/1h auf 46 mm/1h) und verzehnfachte sich das CRP (von 8 mg/dl auf 102 mg/dl). Sie zeigte auch nach der Einnahme mehr Gelenkschmerzen und Unwohlsein.

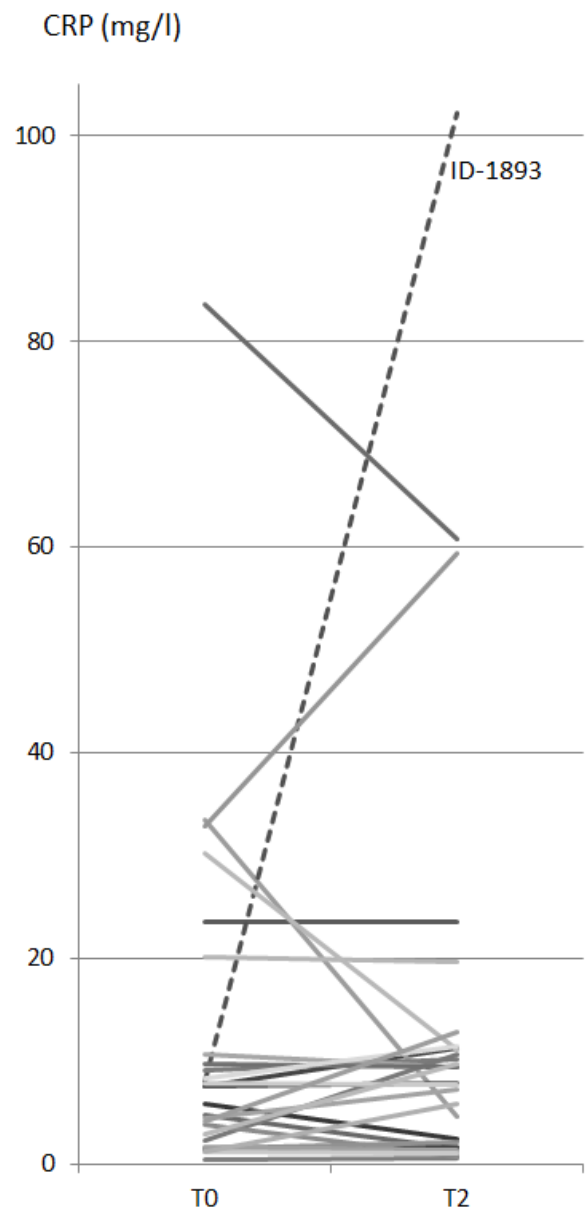
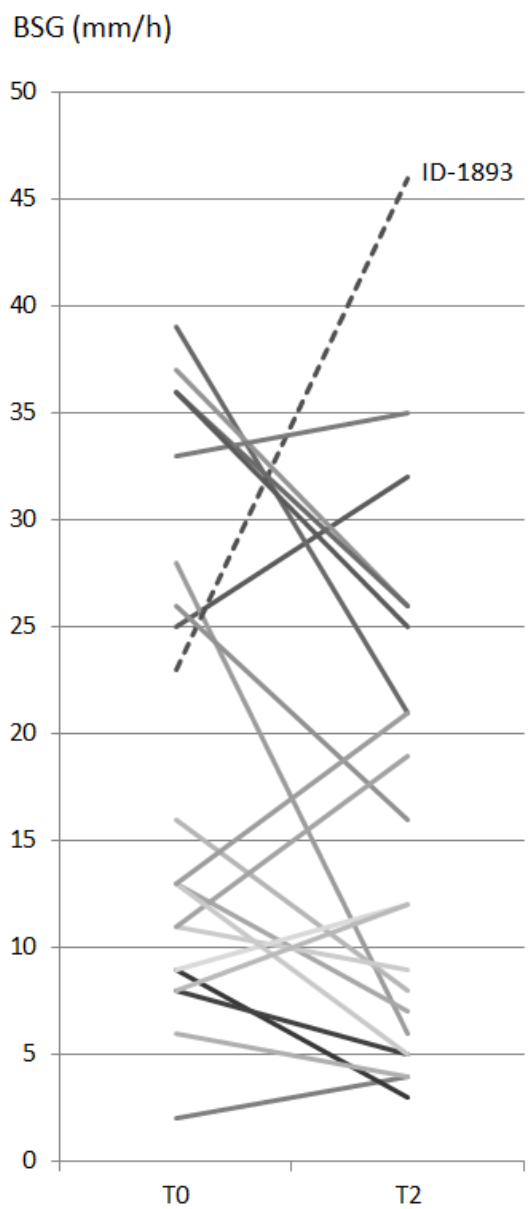
Schließt man diese Patientin für die Auswertung der Entzündungsparameter aus, kann eine signifikante Verbesserung der BSG in der RA-Gruppe gemessen werden ($p = 0,05$), allerdings noch nicht für CRP.

Es zeigte sich für die Parameter Gesamtcholesterol und Nüchternglucose bei beiden Gruppen eine signifikante Verminderung während des Fastens: $p(\text{Gesamtcholesterol RA}) = 0,003$; $p(\text{Gesamtcholesterol MetS}) = 0,042$; $p(\text{Nüchternglucose RA}) = 0,028$; $p(\text{Nüchternglucose MetS}) = 0,043$.

Der Harnsäure-Wert im Blut stieg signifikant bei beiden Gruppen an: $p(\text{RA}) < 0,0005$; $p(\text{MetS}) = 0,043$.

Tabelle 14- BSG und Serumparameter - RA-Gruppe

| | N Gültig | N Fehlend | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|------------------------------------|----------|-----------|------------|--------|---------|---------|-----------|
| CRP T0 (mg/l) | 30 | 0 | 11,10 | 5,35 | 0,50 | 83,60 | 0,516 |
| CRP T2 (mg/l) | 28 | 2 | 14,56 | 8,65 | 0,60 | 102,20 | |
| BSG 1. Std T0 (mm) | 27 | 3 | 18,26 | 13,00 | 2,00 | 39,00 | 0,144 |
| BSG 1. Std T2 (mm) | 24 | 6 | 17,54 | 13,00 | 3,00 | 59,00 | |
| CRP T0 ohne ID-1893 (mg/l) | 29 | 0 | 11,21 | 4,80 | 0,50 | 83,60 | 0,732 |
| CRP T2 ohne ID-1893 (mg/l) | 27 | 2 | 11,32 | 7,90 | 0,60 | 60,80 | |
| BSG 1. Std T0 (mm) ohne ID-1893 | 26 | 3 | 18,08 | 13,00 | 2,00 | 39,00 | 0,050* |
| BSG 1. Std T2 (mm) ohne ID-1893 | 23 | 6 | 16,30 | 12,00 | 3,00 | 59,00 | |
| Triglyzeride T0 (mg/dl) | 26 | 4 | 108,88 | 92,00 | 53,00 | 254,00 | 0,057 |
| Triglyzeride T2 (mg/dl) | 26 | 4 | 99,38 | 88,00 | 44,00 | 341,00 | |
| Gesamtcholesterol T0 (mg/dl) | 26 | 4 | 220,19 | 218,50 | 116,00 | 298,00 | 0,003* |
| Gesamtcholesterol T2 (mg/dl) | 26 | 4 | 200,31 | 187,50 | 89,00 | 410,00 | |
| HDL-Cholesterol T0 (mg/dl) | 24 | 6 | 64,71 | 67,50 | 39,00 | 89,00 | 0,005* |
| HDL-Cholesterol T2 (mg/dl) | 26 | 4 | 56,62 | 54,00 | 35,00 | 93,00 | |
| LDL-Cholesterol T0 (mg/dl) | 24 | 6 | 137,08 | 128,00 | 59,00 | 225,00 | 0,009* |
| LDL-Cholesterol T2 (mg/dl) | 26 | 4 | 123,89 | 112,50 | 31,00 | 298,00 | |
| Harnsäure T0 (mg/dl) | 27 | 3 | 4,89 | 4,80 | 2,30 | 6,40 | < 0,0005* |
| Harnsäure T2 (mg/dl) | 22 | 8 | 8,61 | 7,85 | 3,00 | 30,60 | |
| Nüchternglucose T0 (mg/dl) | 28 | 2 | 84,70 | 84,70 | 63,10 | 108,10 | 0,028* |
| Nüchternglucose T2 (mg/dl) | 15 | 15 | 74,63 | 68,50 | 46,80 | 135,10 | |



**Abbildung 9- Verlauf des BSG-Wertes und des CRP-Wertes in der RA-Gruppe zwischen T0 und T2
(gestrichelte Linie: Patientin mit ID-1893)**

Tabelle 15- BSG und Serumparameter - MetS-Zyto-Gruppe

| | N Gültig | N Fehlend | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|------------------------------|----------|-----------|------------|--------|---------|---------|--------|
| CRP T0 (mg/l) | 10 | 1 | 12,22 | 8,35 | 1,10 | 37,10 | 0,799 |
| CRP T2 (mg/l) | 10 | 1 | 8,72 | 7,50 | 2,50 | 29,50 | |
| BSG 1. Std T0 (mm) | 10 | 1 | 23,10 | 14,50 | 6,00 | 58,00 | 0,262 |
| BSG 1. Std T2 (mm) | 10 | 1 | 20,10 | 14,00 | 5,00 | 54,00 | |
| Triglyzeride T0 (mg/dl) | 5 | 6 | 208,20 | 201,00 | 61,00 | 341,00 | 0,138 |
| Triglyzeride T2 (mg/dl) | 5 | 6 | 119,20 | 105,00 | 88,00 | 175,00 | |
| Gesamtcholesterol T0 (mg/dl) | 5 | 6 | 253,60 | 236,00 | 166,00 | 363,00 | 0,042* |
| Gesamtcholesterol T2 (mg/dl) | 5 | 6 | 207,40 | 201,00 | 116,00 | 271,00 | |
| HDL-Cholesterol T0 (mg/dl) | 5 | 6 | 52,00 | 58,00 | 39,00 | 62,00 | 0,197 |
| HDL-Cholesterol T2 (mg/dl) | 5 | 6 | 45,00 | 43,00 | 35,00 | 58,00 | |
| LDL-Cholesterol T0 (mg/dl) | 5 | 6 | 160,00 | 142,00 | 96,00 | 261,00 | 0,279 |
| LDL-Cholesterol T2 (mg/dl) | 5 | 6 | 138,60 | 141,00 | 64,00 | 199,00 | |
| Harnsäure T0 (mg/dl) | 5 | 6 | 6,98 | 6,70 | 5,50 | 9,40 | 0,043* |
| Harnsäure T2 (mg/dl) | 5 | 6 | 10,26 | 9,50 | 8,20 | 13,00 | |
| Nüchternglucose T0 (mg/dl) | 5 | 6 | 167,80 | 147,70 | 101,00 | 287,00 | 0,043* |
| Nüchternglucose T2 (mg/dl) | 5 | 6 | 96,60 | 81,10 | 65,00 | 180,00 | |

4.2.7. Urin-Status

Zum Zeitpunkt T0 hatten elf von 29 Patienten in der RA-Gruppe nachweisbare Leukozyten im Urin, zwei davon waren Nitrit-positiv. Zum Zeitpunkt T2 hatten zwölf von 25 Patienten Leukozyten im Urin, einer davon war Nitrit-positiv.

In der MetS-Zyto-Gruppe hatten bei T0 drei Patienten Leukozyten im Urin und zwei davon waren positiv auf Nitrit.

Ketonkörper waren in beiden Gruppen insgesamt zum Zeitpunkt T0 jeweils nur bei drei Patienten nachweisbar, am letzten Fastentag aber bei allen Patienten, ausgenommen der Patient mit ID-1889 (Tabelle 16).

Tabelle 16- Urin-Status - RA-Gruppe und MetS-Zyto-Gruppe

| | | T0 RA | T2 RA | T0 Met-S | T2 Met-S |
|-----------------------------|---------|-------|-------|----------|----------|
| N | Gültig | 29 | 25 | 3 | 5 |
| | Fehlend | 1 | 5 | 8 | 6 |
| Leukozyten im Urin positiv | | 11 | 12 | 3 | 3 |
| Leukozyten im Urin negativ | | 18 | 13 | 0 | 2 |
| Nitrit im Urin positiv | | 2 | 1 | 2 | 0 |
| Nitrit im Urin negativ | | 27 | 24 | 1 | 5 |
| Ketonkörper im Urin positiv | | 3 | 24 | 3 | 5 |
| Ketonkörper im Urin negativ | | 26 | 1 | 0 | 0 |

4.2.8. Fragebögen

Zu den Zeitpunkten T0 und T2 füllten alle Patienten aus der RA-Gruppe drei Fragebögen aus: den FFbH-, den HAQ- und den RAID-Fragebogen. Die Patienten sollten ankreuzen, wie schwer ihre Beschwerden innerhalb der vergangenen Woche waren (Tabelle 17, Abbildung 10).

Es konnte während des Fastens eine signifikante Verbesserung des HAQ-Werts um durchschnittlich 0,35 Punkte festgestellt werden ($p < 0,0005$). Für folgende RAID-Parameter wurde auch eine signifikante Verbesserung gezeigt: Schmerz, Funktionsfähigkeit, Müdigkeit, körperliches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden und Situationsbewältigung.

Für den Parameter Schlaf und für den FFbH (Funktionsfähigkeit in %) konnten keine signifikanten Verbesserungen gezeigt werden, jedoch war ein Trend zur Besserung erkennbar.

Tabelle 17- Fragebögen - RA-Gruppe

| | N Gültig | N Fehlend | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|-------------------------------|----------|-----------|------------|--------|---------|---------|-----------|
| HAQ T0 | 28 | 2 | 0,87 | 0,75 | 0,00 | 2,75 | < 0,0005* |
| HAQ T2 | 27 | 3 | 0,52 | 0,50 | 0,00 | 2,25 | |
| FFbH T0 (%) | 28 | 2 | 75,89 | 81,95 | 2,78 | 100,00 | 0,079 |
| FFbH T2 (%) | 29 | 1 | 79,12 | 88,89 | 8,33 | 100,00 | |
| RAID Schmerzen T0 | 26 | 4 | 4,77 | 4,75 | 1,00 | 9,00 | < 0,0005* |
| RAID Schmerzen T2 | 26 | 4 | 2,94 | 2,00 | 0,00 | 9,00 | |
| RAID Funktionsfähigkeit T0 | 25 | 5 | 4,14 | 4,00 | 0,00 | 9,00 | 0,005* |
| RAID Funktionsfähigkeit T2 | 26 | 4 | 2,71 | 2,00 | 0,00 | 8,00 | |
| RAID Psych. Wohl. T0 | 25 | 5 | 4,88 | 5,00 | 0,00 | 10,00 | 0,001* |
| RAID Psych. Wohl. T2 | 26 | 4 | 3,10 | 3,00 | 0,00 | 10,00 | |
| RAID Müdigkeit T0 | 25 | 5 | 4,40 | 4,00 | 0,00 | 9,00 | 0,006* |
| RAID Müdigkeit T2 | 26 | 4 | 2,96 | 2,50 | 0,00 | 8,00 | |
| RAID Schlafstörung T0 | 25 | 5 | 3,88 | 4,00 | 0,00 | 9,00 | 0,073 |
| RAID Schlafstörung T2 | 26 | 4 | 2,98 | 2,00 | 0,00 | 8,00 | |
| RAID Körp. Wohl. T0 | 25 | 5 | 4,80 | 5,00 | 0,00 | 9,00 | 0,003* |
| RAID Körp. Wohl. T2 | 26 | 4 | 3,37 | 3,00 | 0,50 | 8,00 | |
| RAID Situationsbewältigung T0 | 25 | 5 | 4,54 | 4,00 | 1,00 | 9,00 | 0,001* |
| RAID Situationsbewältigung T2 | 26 | 4 | 2,98 | 2,00 | 0,50 | 10,00 | |

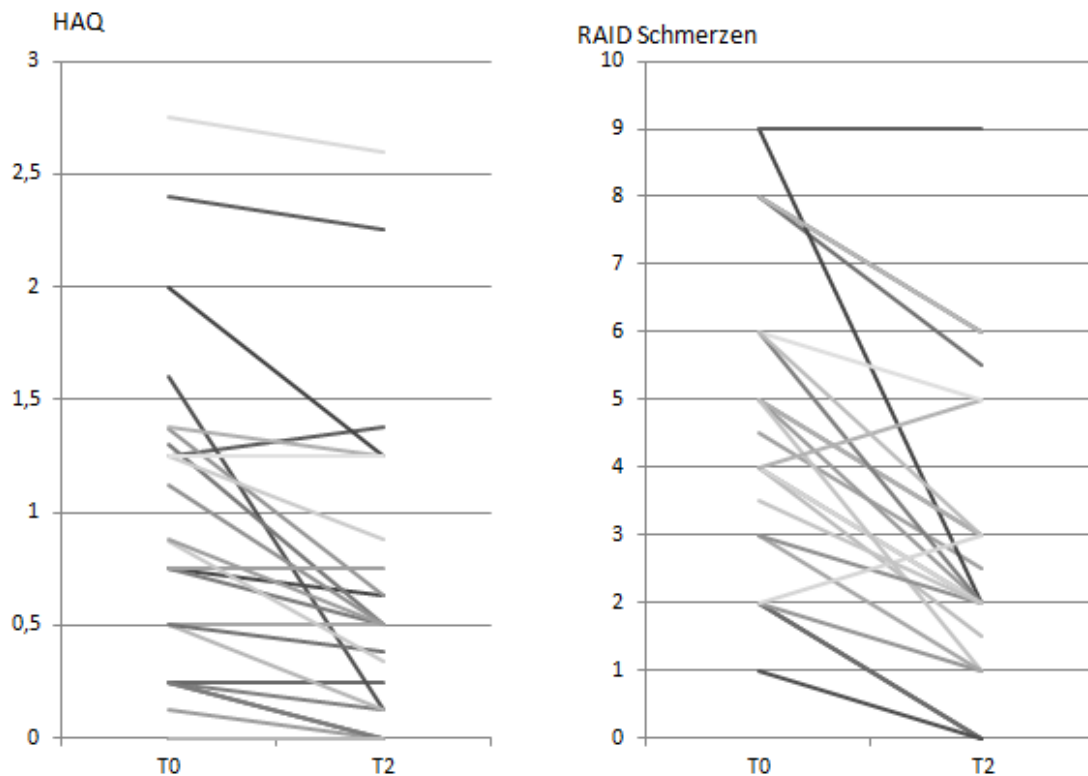


Abbildung 10- Verlauf des HAQ und RAID Schmerzen bei jedem Patienten zwischen T0 und T2

4.2.9. Prednisolondosis-Umstellung während des Fastens bei Patienten mit Prednisolon-Therapie

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde von den behandelnden Ärzten regelmäßig überprüft, ob die Prednisolondosis reduziert werden konnte und, wenn möglich, umgestellt. Von 29 Patienten wurden zum Zeitpunkt T0 17 Patienten mit Prednisolon behandelt. Bei allen diesen Patienten war keine Dosissteigerung notwendig und bei neun Patienten konnte die Dosis sogar reduziert werden. Im Durchschnitt wurde die tägliche Prednisolondosis um 1,2 mg bei den Patienten reduziert, die zum Zeitpunkt T0 behandelt worden waren (Tabelle 18).

Es konnte kein signifikanter Unterschied für die Prednisolondosis vor dem Fasten und bei Entlassung gezeigt werden.

Tabelle 18- Prednisolon-Behandlung - RA-Gruppe

| | | T0 | Entlassung |
|---|---------|----|------------|
| N | Gültig | 29 | 27 |
| | Fehlend | 1 | 3 |
| Prednisolon-Behandlung | | 17 | 14 |
| Keine Prednisolon-Behandlung | | 12 | 13 |
| Reduzierung der Prednisolondosis zwischen T0 und Entlassung | | 9 | |
| Erhöhung der Prednisolondosis zwischen T0 und Entlassung | | 0 | |

4.3. Identifizierung neuer Biomarker: Zytometrie

Hypothese 2 a: Es ist zu erwarten, dass die Anzahl an non-classical monocytes während des Fastens bei RA-Patienten steigt oder zumindest ihr Anteil an der Gesamtzahl der Monozyten. (siehe 2.4.2)

Ergebnisse: Die absolute Anzahl an non-classical monocytes ($p = 0,035$) sowie der Anteil an non-classical monocytes unter allen Monozyten (RA prozentual) ($p = 0,034$) zeigen in der RA-Zyto-Gruppe einen signifikanten Anstieg zwischen T0 und T2 (Tabelle 19).

Hypothese 2 b: Es ist zu erwarten, dass die gesamte Leukozytenanzahl bei RA-Patienten während des Fastens sinkt, da bei

fehlender Entzündung insgesamt weniger Immunzellen gebraucht werden. (siehe 2.4.2)

Ergebnisse: Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Leukozytenanzahl in der RA-Gruppe zwischen T0 und T2 ($p = 0,022$) (Tabelle 12).

Hypothese 2 c: Es ist kein Unterschied in der Leukozytenanzahl und der Anzahl an non-classical monocytes vor und nach dem Fasten bei Kontrollen ohne chronischer Entzündung zu erwarten. (siehe 2.4.2)

Ergebnisse: Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Leukozyten in der MetS-Zyto-Gruppe ($p = 0,021$) (Tabelle 13) jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an non-classical monocytes zwischen T0 und T2 (Tabelle 19, Abbildung 11).

Hypothese 3 a: *Es ist zu erwarten, dass die Anzahl an Leukozyten vor dem Fasten höher bei den Patienten mit RA als bei denen mit metabolischem Syndrom ist. (siehe 2.4.2)*

Ergebnisse: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Leukozytenanzahl weder vor noch nach dem Fasten zwischen beiden RA- und MetS-Zyto-Gruppe (Tabelle 21).

Hypothese 3 b: *Ähnlich zu den Ergebnissen von Smiljanovic et al.⁶² (Vergleich RA- und Arthrose-Patienten) ist vor dem Fasten eine höhere Anzahl an non-classical monocytes bei den Patienten mit MetS zu erwarten als bei denen mit RA, da MetS-Patienten weniger entzündliche Aktivität zeigen. (siehe 2.4.2)*

Ergebnisse: Vor dem Fasten waren signifikant mehr non-classical monocytes in der MetS-Zyto-Gruppe als in der RA-Zyto-Gruppe. Sowohl die absolute Anzahl ($p = 0,006$) als auch der Anteil an non-classical monocytes (T0 prozentual) ($p = 0,001$) waren vor dem Fasten höher in der MetS-Zyto-Gruppe (Tabelle 19, Tabelle 20, Abbildung 11).

Hypothese 3 c: Nach dem Fasten ist zu erwarten, dass die Anzahl an Leukozyten und an non-classical monocytes bei RA-Patienten ähnlich ist wie bei MetS-Patienten. (siehe 2.4.2)

Ergebnisse: Es zeigte sich nach dem Fasten kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Leukozyten und an non-classical monocytes zwischen der MetS-Zyto-Gruppe und der RA-Zyto-Gruppe (Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 21, Abbildung 11).

Tabelle 19- Vergleich der absoluten Anzahl ^a und Proportion an non-classical monocytes zwischen T0 und T2 für die RA-Gruppe und für die MetS-Zyto-Gruppe (t-test für gepaarte Stichprobe)

| | N Gültig | N Fehlend | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | p-Wert |
|-------------------------|----------|-----------|------------|----------|----------|-----------|--------|
| RA T0 absolute Anzahl | 14 | 1 | 35163,53 | 34390,80 | 14671,04 | 71341,02 | 0,035* |
| RA T2 absolute Anzahl | 14 | 1 | 46520,01 | 49877,57 | 15416,08 | 86148,41 | |
| MetS T0 absolute Anzahl | 11 | 4 | 66359,72 | 63830,68 | 33290,88 | 135826,47 | 0,61 |
| MetS T2 absolute Anzahl | 10 | 5 | 63719,72 | 60026,54 | 35763,47 | 91484,27 | |
| RA T0 prozentual | 14 | 1 | 0,0800 | 0,0710 | 0,0300 | 0,1900 | 0,034* |
| RA T2 prozentual | 14 | 1 | 0,1132 | 0,1028 | 0,0400 | 0,1900 | |
| MetS T0 prozentual | 11 | 4 | 0,1343 | 0,1351 | 0,0600 | 0,2300 | 0,41 |
| MetS T2 prozentual | 10 | 5 | 0,1415 | 0,1380 | 0,0800 | 0,2100 | |

Tabelle 20- Vergleich der absoluten Anzahl ^a und Proportion an non-classical monocytes zwischen die RA-Gruppe und der MetS-Zyto-Gruppe für T0 und für T2 (t-Test für nicht gepaarte Stichproben)

| | p-Wert |
|--------------------|---------|
| T0 absolute Anzahl | 0.0063* |
| T2 absolute Anzahl | 0.068 |
| T0 prozentual | 0.0011* |
| T2 prozentual | 0.064 |

^a Die absolute Anzahl an non-classical monocytes bezieht sich auf 1×10^6 Leukozyten.

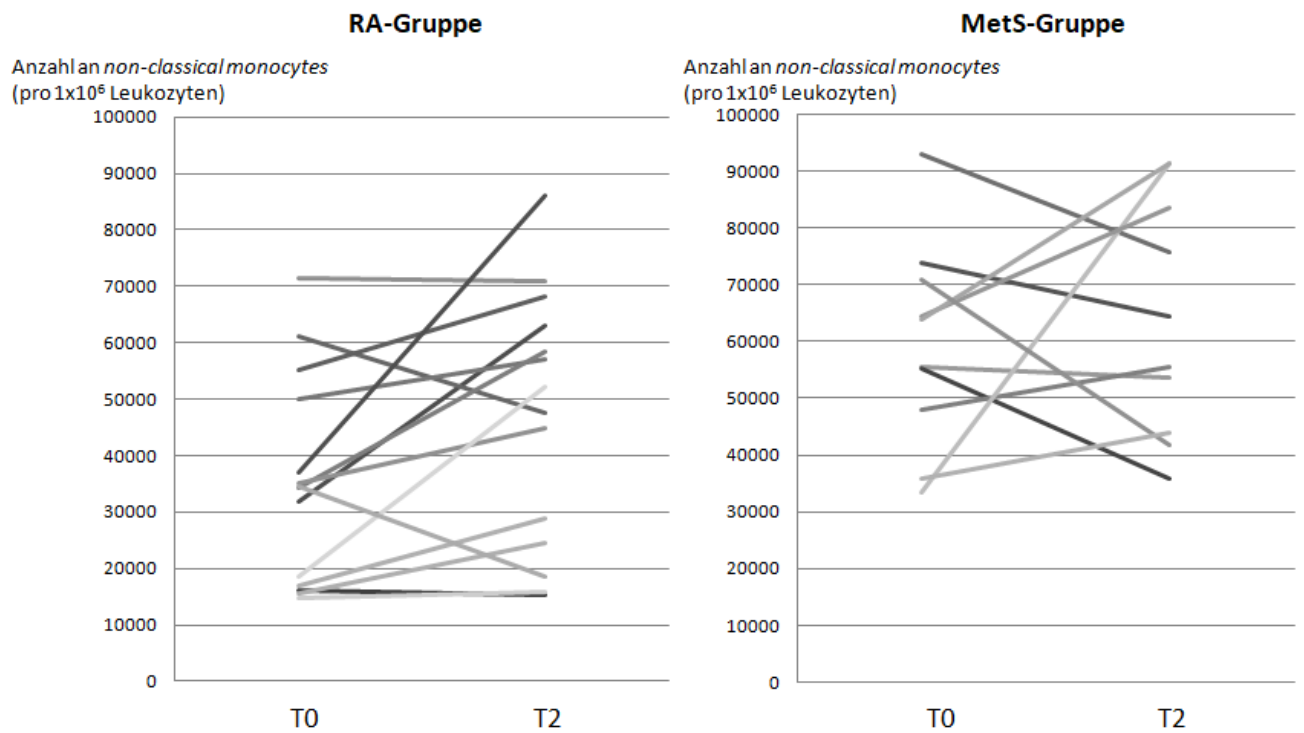


Abbildung 11- Verlauf der non-classical monocytes zwischen T0 und T2 in der RA- und MetS-Zyto-Gruppe

Tabelle 21- Vergleich der Leukozytenanzahl zwischen RA-Zyto-Gruppe und MetS-Zyto-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test)

| | Gruppen | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|---|---------|---------------|----------------|-----------|
| Leukozyten T0 | RA | 14 | 13,29 | 186,00 |
| | MetS | 11 | 12,64 | 139,00 |
| | Gesamt | 25 | | |
| Leukozyten T2 | RA | 14 | 12,89 | 180,50 |
| | MetS | 11 | 13,14 | 144,50 |
| | Gesamt | 25 | | |
| | | Leukozyten T0 | Leukozyten T2 | |
| Mann-Whitney-U | | 73,000 | 75,500 | |
| Wilcoxon-W | | 139,000 | 180,500 | |
| Z | | 0,219 | 0,082 | |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | | 0,827 | 0,934 | |
| Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)] | | 0,851 | 0,936 | |

4.4. Nachhaltigkeit: Follow-up

Von den 30 RA-Patienten konnten wir 20 telefonisch erreichen, die sich bereit erklärt hatten, an der Befragung teilzunehmen.

4.4.1. Essgewohnheiten

Die Frage „Lassen sich ihre Gelenkbeschwerden durch Diät beeinflussen?“ bejahten 58% der Patienten. 13% mieden bewusst Nahrungsmittel aufgrund ihrer Rheumabeschwerden, darunter am häufigsten Fleisch (40% insbesondere Schweinefleisch, Weizen (20%) und Zucker (15%).

35% der RA-Patienten gaben an, eine Linderung der Beschwerden zu spüren, wenn sie bestimmte Nahrungsmittel verzehrt hatten, darunter wurde am häufigsten Leinöl genannt. 40% der Patienten gaben an, ihre Ernährung seit dem Fasten geändert zu haben. Am häufigsten angegeben wurde ein reduzierter Verzehr von Fleisch und Kaffee. Auf Nachfrage gaben die Patienten an, dass die Besserung der Schmerzen im Mittel 6,6 Wochen nach dem Fasten andauerte (Median vier Wochen). Sieben von 20 Patienten bemerkten nach dem Fasten eine Besserung ihrer Symptomatik für zwölf Wochen oder mehr.

Die Hälfte der Patienten (zehn Patienten) hielten nach dem Fasten eine besondere Diät (Gruppe "Diät": vegan, vegetarisch, ayurvedisch, andere) ein, zehn ernährten sich danach ohne Einschränkung (Gruppe "keine Einschränkung"). Die Patienten, die eine Diät einhielten, konnten im Durchschnitt eine Besserung für sieben Wochen nach dem Fasten aufrechterhalten (Median: zwölf Wochen). Fünf Patienten (die Hälfte) hatten eine langanhaltende Besserung der Beschwerden von zwölf Wochen nach Fastenende. Diejenigen, die keine Diät einhielten, gaben durchschnittlich eine Besserung von sechs Wochen nach Fastenende an (Median: drei Wochen) (Tabelle 22, Abbildung 12). Nur zwei von den genannten Patienten bemerkten eine langanhaltende Besserung von zwölf Wochen oder mehr.

Tabelle 22- Dauer der Besserung nach Fastenende bei den Patienten der Gruppe „keine Einschränkung“ und bei denen der Gruppe „Diät“

| | Besserung (in Wochen) Gruppe "keine Einschränkung" | Besserung (in Wochen) Gruppe "Diät" |
|------------|--|-------------------------------------|
| N | 10 | 10 |
| Mittelwert | 6,06 | 7,11 |
| Median | 2,75 | 12,00 |
| Minimum | 0,00 | 0,00 |
| Maximum | 20,00 | 12,00 |

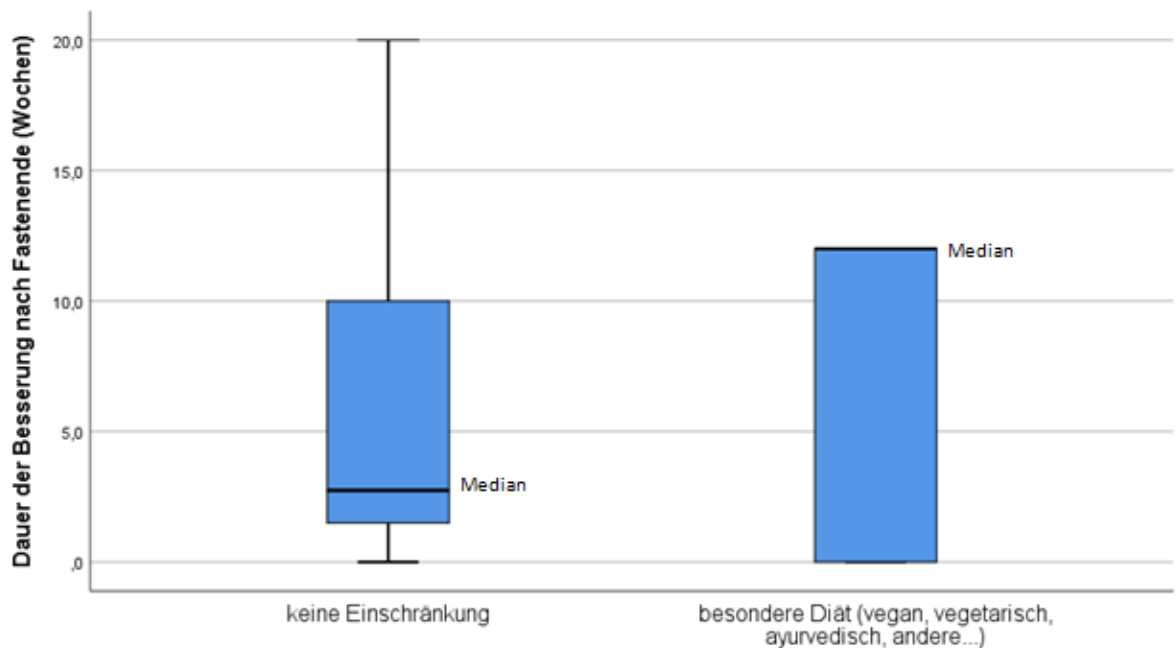


Abbildung 12- Dauer der Besserung nach Fastenende bei den Patienten der Gruppe „keine Einschränkung“ und bei denen der Gruppe „Diät“

4.4.2. Langzeitiger Effekt von Fasten auf die Gelenkschmerzen

Die Gelenkschmerzen (0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz) entsprachen vor dem Fasten 4,8 (Median) und am Ende des Fastens 2,6. Retrospektiv gaben die Patienten an, dass ihre Gelenkschmerzen (Median) in der ersten Woche nach dem Fasten bei 2,8 lagen, nach einem Monat bei 3,5 und nach drei Monaten bei 3,8.

Zwischen T0 und dem Zeitpunkt eine Woche nach Fastenende zeigte sich immer noch eine signifikante Reduzierung der Schmerzen ($p = 0,005$). Zwischen T0 und den Zeitpunkten vier Wochen und zwölf Wochen nach

Fastenende konnte allerdings keine signifikante Verbesserung ermittelt werden (Tabelle 23, Abbildung 13).

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde bei neun Patienten die Prednisolondosis reduziert. Nach dem Krankenhausaufenthalt reduzierten fünf Patienten ihre Medikation weiter, fünf erhöhten sie, die restlichen Patienten behielten ihre Medikation wie am Ende des Krankenhausaufenthaltes vereinbart bei.

Tabelle 23- Schmerzen zu den Zeitpunkten T0, T2, eine Woche, vier Wochen, zwölf Wochen nach Fastenende in der RA-Gruppe bei den 20 Patienten, die an der Befragung teilnahmen

| | Schmerz T0 nach RAID (0-10) | Schmerz T2 nach RAID (0-10) | Schmerz 1 Woche nach Fastenende (0-10) | Schmerz 4 Wochen nach Fastenende (0-10) | Schmerz 12 Wochen nach Fastenende (0-10) |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|--|
| N | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Mittelwert | 4,63 | 3,16 | 3,03 | 3,59 | 3,78 |
| Median | 4,75 | 2,55 | 2,75 | 3,50 | 3,75 |
| Minimum | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Maximum | 9,00 | 9,00 | 10,00 | 7,50 | 8,50 |
| p-Wert (Vergleich mit T0) | - | 0,001* | 0,005* | 0,060 | 0,110 |

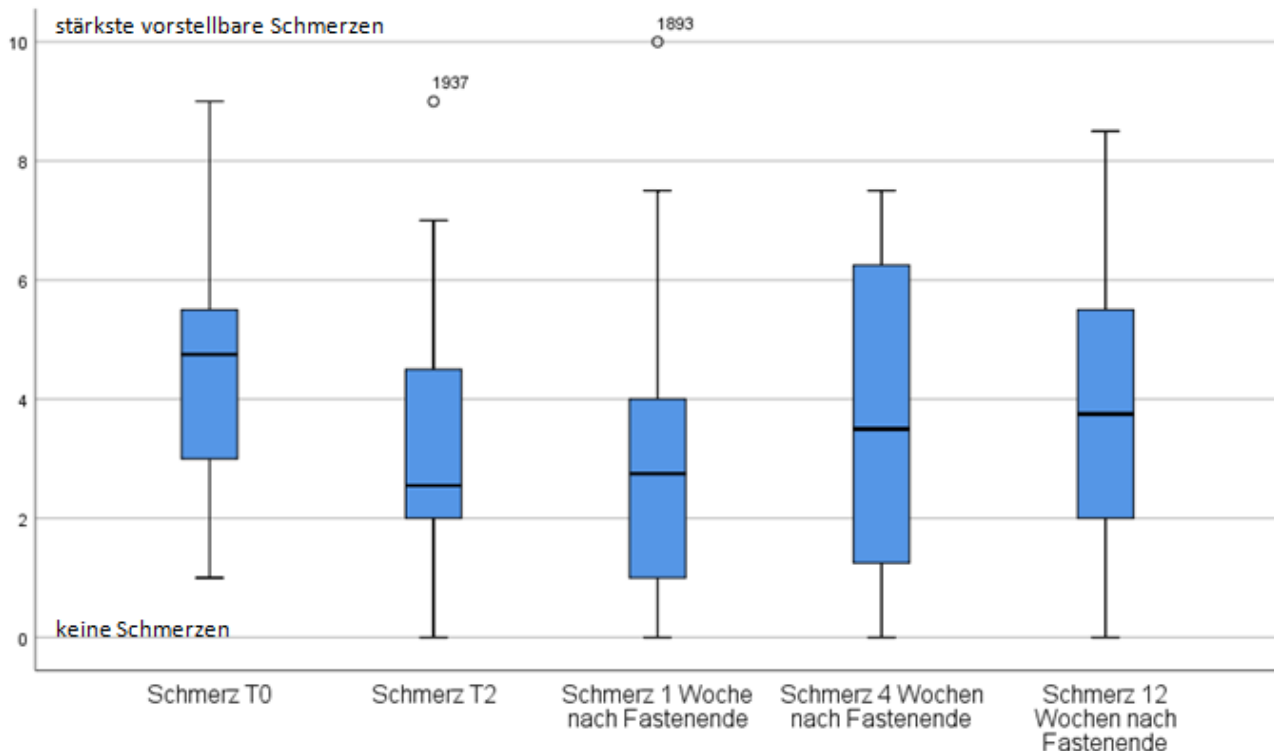


Abbildung 13- Schmerzen zu den Zeitpunkten T0, T2, eine Woche, vier Wochen, zwölf Wochen nach Fastenende in der RA-Gruppe

5. DISKUSSION

5.1. Diskussion der Ergebnisse

Diese Pilotstudie zur Evaluierung der Effekte des Fastens auf die RA setzte sich aus vier Teilen zusammen:

Erstens konnten wir in einer retrospektiven Studie eine Besserung der RA assoziierten Schmerzen zeigen.

Zweitens wurden mit einer prospektiven Studie subjektive und laborchemische Parameter bei RA-Patienten gemessen. Die Ergebnisse wurden mit denen von Patienten mit metabolischem Syndrom verglichen. Wir konnten dadurch weitere positive Effekte des Fastens auf die RA feststellen.

Drittens wurde mit einem durchflusszytometrischen Verfahren das Verhalten der non-classical monocytes Population als potentieller Biomarker der Entzündungsaktivität bei RA-Patienten gemessen und mit MetS-Patienten als Kontrollen verglichen.

Viertens führten wir eine telefonische Befragung der Patienten nach Abschluss des Fastens durch und konnten zeigen, wie lange die Effekte des Fastens nach Wiederaufnahme der Nahrung anhalten. Dabei konnten wir feststellen, dass Ernährungsanpassung sich günstig auswirkt und eine Grundlage für größere Studien über eine optimale Ernährung bei RA-Patienten bietet.

5.1.1. Retrospektive Studie

Es zeigte sich anhand der retrospektiven Studie eine allgemeine Verbesserung der RA-Symptome sowohl in den subjektiven Parametern (VAS-Schmerzskala, klinischer Zustand nach Einschätzung des Arztes) als auch in den therapeutischen Maßnahmen (Reduzierung der Prednisolondosis). Aufgrund der unvollständigen Datensätze in dieser retrospektiven Aktenstudie konnten für mehrere Parameter vor und nach dem Fasten keine statistisch gesicherten Unterschiede erreicht werden. Der verminderte Gebrauch von Prednisolon während des Fastens kann einerseits indirekt auf eine klinische Verbesserung dieser Patienten

hinweisen, verfälscht jedoch den Verlauf der Entzündungswerte. Die BSG- und CRP-Werte zeigten tendentiell einen Rückgang während des Fastens, allerdings ohne signifikanter Unterschied.

Die klinische Besserung laut Arztbrief ist ein subjektiver Parameter, der für unsere nachfolgende Studie richtungsweisend war und durch neue Biomarker und molekulare Merkmale verifiziert werden sollte.

Um den Effekt des Fastens auf die rheumatoide Arthritis besser zu evaluieren, war eine prospektive klinische Studie vonnöten, welche mit einer möglichst hohen Anzahl von Patienten und möglichst homogenen Gruppen gestalten werden sollte. Zur Verlaufsbeobachtung und Schweregradeinschätzung der RA sollte der DAS28 bei jedem Patienten vor und nach Fasten gemessen werden. Zur genaueren Beobachtung des Verlaufs subjektiver Parameter sollten Fragebögen benutzt werden, um die Lebensqualität, Schmerzen und Funktionalität besser zu beurteilen. Die Quantifizierung der Entzündung bei RA-Patienten anhand der aktuell in der Routine verwendeten Entzündungsparametern ist wichtig, jedoch unterliegen CRP und BSG vielen Einflüssen und diese Parameter reagieren oft verzögert auf Ereignisse, welche die Entzündung fördern oder senken. Diesbezüglich werden neue genauere Biomarker benötigt, anhand derer die Entzündung kurzfristiger verfolgt werden kann und leichter Rückschlüsse auf ihre möglichen Ursachen gezogen werden können. Zukünftige Studien sollten auch eine Kontrollgruppe einschließen.

5.1.2. Prospektive Studie

5.1.2.1. Körpergewicht und BMI

Das Körpergewicht senkte sich in beiden Gruppen nach dem Fasten und die Patienten konnten ihren BMI im Durchschnitt um ca. 2 BMI-Punkte senken. Da die Mehrheit der Patienten vor dem Fasten übergewichtig bzw. adipös war, war dieser Effekt gewünscht. Bei normalgewichtigen Patienten sollte jedoch auf diese Nebenwirkung geachtet werden, vor allem im Hinblick darauf, wenn ein häufiges Fasten gewünscht ist.

5.1.2.2. DAS28

Der DAS28, sowohl DAS28 (BSG), als auch DAS28 (CRP) senkte sich signifikant während des Fastens. Von den Einzelfaktoren zeigte die VAS eine signifikante Besserung nach dem Fasten. Unter den „objektiven“ Parametern zur Berechnung des DAS28 zeigte die BSG sowie die Anzahl der geschwollenen Gelenke eine signifikante Besserung, nicht aber CRP und Anzahl der schmerzhaften Gelenke.

Eine klinische Remission konnte bei 36,0% (DAS28 (BSG)) bzw. 46,4% (DAS28 (CRP)) der RA-Patienten nach dem Fasten festgestellt werden, es waren also 18,2% (DAS28 (BSG)) bzw. 16,4% (DAS28 (CRP)) mehr als vor dem Fasten (Tabelle 9).

5.1.2.3. Responder

Die meisten Patienten sprachen auf die Therapie gut an: Responder waren ca. ein Drittel der Patienten nach drei Tagen, ca. zwei Drittel am Ende des Fastens und 77% am Ende des Krankenhausaufenthaltes. Dies lässt vermuten, dass längeres Fasten als drei Tage, gezieltere Effekte auf die RA-Aktivität hat als ein kurzes Fasten. Selbst nach Wiedereinführung der Nahrung (T3) stieg der Responder-Anteil.

Nur drei Patienten (ID- 1863, 1834, 1941) wurden als Non-Responder während des gesamten Krankenhausaufenthaltes eingestuft. Die 34-jährige Patientin mit ID- 1941 hatte eine sehr hohe RA-Aktivität und einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf.

5.1.2.4. Blutbild

Interessanterweise zeigte sich während des Fastens in der RA-Gruppe ein Anstieg der Erythrozyten und des Hämoglobinwerts, welches in der MetS-Zyto-Gruppe nicht der Fall war. Dagegen verminderte sich bei beiden Gruppen die Anzahl der Gesamtleukozyten und der eosinophilen Granulozyten. Möglicherweise wird während des Fastens das Immunsystem weniger beansprucht oder herunterreguliert. Die Änderungen der roten Blutkörperchen könnte auf Flüssigkeitsverschiebungen zurückzuführen sein, die durch die Darmreinigung und das nachfolgende Fasten entstehen. Eventuell sinkt jedoch auch vorübergehend der Abbau dieser Zellen.

5.1.2.5. BSG- und Serum-Parameter

Übereinstimmend mit der Verbesserung des DAS28, der Lebensqualität (HAQ) und der Schmerzen während des Fastens zeigte sich für die BSG eine signifikante Senkung (nach Ausschluss der Patientin mit ID-1893, siehe 4.2.6). Dies war jedoch nicht für das CRP der Fall, obwohl bekannt ist, dass dieser Parameter in der Regel eine raschere Reaktion zeigt als die BSG.

Einen möglichen Störfaktor stellt die Medikationsänderung während des Fastens dar: Falls die Dosis an Glukokortikoiden reduziert wurde, dann meist nur sobald die Patienten sich subjektiv besser fühlten (siehe 5.1.2.8). Diese Dosisverminderung ließ möglicherweise die Entzündungsparameter BSG und CRP nicht ausreichend absinken. Möglicherweise spielten in Einzelfällen auch Infektionen z. B. der Harnwege vor bzw. während des Fastens bei der Entwicklung der Entzündungsparameter eine Rolle, da Urinuntersuchungen dazu passende Hinweise auf Entzündungen der ableitenden Harnwege gaben (siehe 5.1.2.6).

In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterols während des Fastens. In der RA-Gruppe sahen wir zusätzlich eine Reduktion des LDL- und HDL-Cholesterols. Dieser Effekt ist beim Fasten bekannt. Es wurde gezeigt, dass ein Buchinger-Fasten über eine Woche eine Senkung der Triglyzeride und des LDL-Cholesterols bewirkt.⁷⁶ Dieser Effekt ist vor allem bei Patienten mit bekanntem metabolischem Syndrom gewünscht.

In beiden Gruppen konnten wir eine signifikante Reduktion der Nüchternglucose beobachten. Die Patienten der MetS-Zyto-Gruppe wiesen im Durchschnitt vor dem Fasten einen Nüchternglucose von 168 g/dl auf, welcher also stark erhöht war. Nach dem Fasten befand sich der Nüchternglucose nur noch bei 97 g/dl, welcher einer Höhe im Normbereich entspricht. Möglicherweise ist diese Senkung des Blutzuckers nach dem Fasten nachhaltig, so wie es in einer klinischen Studie über eine Reduktionsdiät (600 kcal/Tag) gezeigt wurde.⁷⁶ In unserer Studie fehlen diesbezüglich ausführliche Nachuntersuchungen. Die genannten Beobachtungen zeigen jedoch, dass Fasten eine attraktive Möglichkeit zur

Senkung von ernährungsbedingten Stoffwechsellentgleisungen darstellt und im Bereich der Schulmedizin stärker berücksichtigt werden sollte.

5.1.2.6. Urin-Status

Bei über einem Drittel der Patienten der RA-Gruppe (elf von 29 Patienten) wurden vor dem Fasten Leukozyten im Urin nachgewiesen. Bei lediglich zwei dieser auffälligen Patienten wurde zusätzlich Nitrit nachgewiesen, was für einen Harnwegsinfekt spricht. Dem Anschein nach beruhen die anderen Urinbefunde mit positiven Leukozyten ohne Nitritnachweis auf einer latenten Infektion. Harnwegsinfekte bzw. Infektionen könnten zu einer Erhöhung der Entzündungsparameter geführt haben, die nicht unmittelbar im Zusammenhang mit der RA-Krankheitsaktivität stehen muss.

In der MetS-Zyto-Gruppe wurde ein Urinstatus nur bei drei Patienten zum Zeitpunkt T0 und bei fünf Patienten zum Zeitpunkt T2 bestimmt. Diese drei Patienten zeigten bei T0 positive Leukozyten und zwei von ihnen einen positiven Befund für Nitrit im Urin, sodass davon auszugehen ist, dass die Quote an Harnwegsinfekten in dieser Gruppe ebenfalls hoch war.

Die Ketonkörper steigen physiologischerweise während des Fastens an und sind üblicherweise im Urin messbar. Dieser Parameter ist ein indirekter Indikator für ein gewissenhaft durchgeführtes Fasten. In der RA-Gruppe hatten vor dem Fasten drei von 29 Patienten nachweisbare Ketonkörper im Urin. Im Gegensatz dazu zeigten alle drei Patienten mit MetS vor dem Fasten positive Ketonkörper im Urin auf. Nach dem Fasten konnten bei allen Patienten beider Gruppen Ketonkörper festgestellt werden, ausgenommen der RA-Patient mit ID-1889. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Patient die im Fasten erlaubten 500 kcal pro Tag überschritten hatte. Der Patient verneinte zwar, feste Nahrung zu sich genommen zu haben, könnte aber eventuell durch ein zuckerhaltiges Getränk die sonst übliche vermehrte Ketonkörperbildung unterdrückt haben. Somit kann nicht geklärt werden, ob und ab wann ein „Fastenbrechen“ auftrat.

5.1.2.7. Fragebögen

Der HAQ zeigte eine signifikante Verbesserung während des Fastens. Durch diesen in der Rheumatologie häufig verwendeten Score zeigt sich, dass sich nicht nur die Krankheitsaktivität sondern auch die Lebensqualität der Patienten während des Fastens messbar verbessert hat. Somit konnten wir das Ergebnis von Kjeldsen-Kragh et al. bestätigen, der auch eine Verbesserung des HAQs nach dem Fasten beschrieb.³⁸

Ein erfreuliches Ergebnis war auch die signifikante Reduktion der Schmerzen während des Fastens in der RA-Gruppe. Der Schmerz (RAID Schmerzen) konnte von 4,8 Punkten (Median) vor dem Fasten auf 2,0 Punkte nach dem Fasten gesenkt werden. Auch die Funktionsfähigkeit, die Müdigkeit, das psychische und körperliche Wohlbefinden sowie die Situationsbewältigung konnten signifikant verbessert werden. Diese, zwar subjektiven Parameter, stellen einen enorm wichtigen Teil der Lebensqualität dar und tragen wesentlich dazu bei, dass Patienten Fastenkuren regelmäßig wiederholen bzw. zu einer stärkeren Berücksichtigung insbesondere der Ernährungsgewohnheiten auch im Alltag motiviert werden können.

5.1.2.8. Prednisolondosis-Umstellung während des Fastens bei Patienten mit Prednisolon-Therapie

Viele Patienten, die sich für die Naturheilkunde interessieren, legen erfahrungsgemäß Wert darauf, wenig oder keine Medikamente einnehmen zu müssen. Dementsprechend war der Wunsch vieler Patienten mit rheumatoider Arthritis auf der naturheilkundlichen Station, weniger Medikamente einnehmen zu müssen oder zumindest eine Dosisverminderung ihrer medikamentösen Therapie zu erreichen. Siebzehn Patienten (59% der Patienten) wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme unter anderem mit Prednisolon behandelt. Während des Fastens wurde bei einem Drittel der Patienten (neun von 27 Patienten) die Prednisolondosis reduziert, davon bei drei Patienten abgesetzt. Diese Dosisreduktion ohne Zunahme der Beschwerden ist als Erfolgszeichen der Fastentherapie zu sehen. Im Rahmen dieser Studie ist es aber ein Störfaktor für die Beurteilung der

Wirkungen des Fastens auf die RA-Aktivität und die Entzündungsparameter.

5.1.3. Identifikation neuer Biomarker mit Zytometrie

Wir konnten zeigen, dass bei RA-Patienten während des Fastens eine Verbesserung des DAS28, sowie eine Abnahme der Leukozytenanzahl und der BSG erreicht wurde. Dies spricht dafür, dass das Fasten eine Senkung der Entzündung bewirkt (Hypothese 1, siehe 2.4.2).

Entsprechend der Ergebnisse von Smiljanovic et al.⁶² konnten wir einen signifikanten Anstieg der Anzahl und Proportion an non-classical monocytes zwischen T0 und T2 bei RA-Patienten, nicht aber bei den Patienten mit MetS zeigen.

Ebenso konnten wir mit dem Vergleich zwischen RA- und MetS-Patienten frühere Studien bestätigen, die gezeigt hatten, dass RA-Patienten weniger non-classical monocytes im Blut besitzen als gesunde Probanden bzw. Patienten mit nicht-entzündlicher Erkrankung.^{62,77} So lag vor dem Fasten (T0) die Anzahl der non-classical monocytes in der RA-Zyto-Gruppe im Mittel bei 35.164 und in der MetS-Zyto-Gruppe bei 66.360 bezogen auf 1×10^6 Leukozyten (Tabelle 19).

Die non-classical monocytes sind möglicherweise ein indirekter Spiegel der Entzündung in den Gelenken. Wenn die Entzündung durch das Fasten sinkt, werden eventuell weniger Makrophagen in der Synovialflüssigkeit gebraucht und dort weniger Monozyten angelockt. So kann dem Anschein nach diese Monozytenpopulation länger in der Blutbahn bleiben und dort zu non-classical monocytes heranwachsen. Die CD14 und CD16 Marker auf der Monozyten-Oberfläche könnten theoretisch also als Marker der Entzündung und Krankheitsaktivität bzw. des Monozytenverbrauchs bei der RA benutzt werden. Monozyten scheinen somit gerade bei der RA sehr empfindliche Zellen für den Nachweis von Krankheitsaktivität zu sein und auch sehr schnell zu reagieren. Es werden größere Studien benötigt, um eine sichere Korrelation zwischen dem Anstieg der non-classical monocytes und der beobachteten klinischen Verbesserung der RA-Symptomatik beim Fasten nachzuweisen. Die non-classical monocytes könnten aber in Zukunft eine Rolle als potentieller

früher Biomarker der Entzündungsaktivität bei RA-Patienten spielen. Auch für andere rheumatische Erkrankungen wie den Lupus erythematodes konnte eine Rolle der Monozyten gezeigt werden, allerdings über die Bestimmung des Markers CD169 (SIGLEC-1), der als Zeichen einer Interferon Typ 1 Stimulation gesehen wird.⁷⁸

5.1.4. Follow up: Ernährung

Unsere Ergebnisse bestätigen und ergänzen diejenige von Haugen et al.³⁰ Wie von ihnen beschrieben, gab die Mehrheit unserer Patienten an, dass die Ernährung einen Einfluss auf ihre Gelenkbeschwerden hatte. Die am häufigsten genannten Nahrungsmittel mit beschwerdefördernder Wirkung waren Fleisch, insbesondere Schweinefleisch, Weizen und Zucker. Dies präsentiert sich analog zu den Ergebnissen der Studie von Haugen et al. Wir konnten zeigen, dass zusätzlich zu einer Beschwerdelinderung das Fasten bei den Patienten zu einer Änderung der Essgewohnheiten und zu einem erhöhten Bewusstsein für eine gesündere Lebensweise beigetragen hatte. 40% unserer Patienten gaben an, sich nach dem Fasten anders ernährt zu haben, insbesondere mit weniger Fleisch und weniger Kaffee.

Die Patienten berichteten, dass die Besserung der Schmerzen im Mittel 6,6 Wochen nach dem Fasten andauerte (Median vier Wochen). Der Fasteneffekt hielt sich somit über mehrere Wochen nach dem Fasten, unabhängig davon, wie sich die Patienten ernährten.

Wir wollten herausfinden, ob auch die Art der Ernährung nach dem Fasten einen Einfluss auf die Beschwerden hatte. Viele Patienten hatten nach der Ernährungsberatung auf Station ihre Ernährung umgestellt. Deshalb fragten wir, ob sie sich nach dem Fasten ohne Einschränkung ernährten oder eine besondere Diät durchführten (vegan, vegetarisch, ayurvedisch, andere) und bildeten retrospektiv zwei Gruppen. Die Linderung der Beschwerden bei der "Diät-Gruppe" hielt deutlich länger an, als in der Gruppe "ohne Einschränkung". Die Patientengruppen waren jedoch zu klein, um die Form der Diät näher zu differenzieren.

In der Studie von Kjeldsen Kragh et al. (1991) führten die Patienten nach dem Fasten für drei bis vier Monate eine vegetarische Diät durch, in der die Nahrungsmittel nach dem Fasten langsam und nacheinander zur

Diät hinzugefügt wurden und individuell aus der Diät wieder ausgeschlossen wurden, sobald eine Verschlechterung der Symptomatik zu beobachten war.³⁸ Der Autor beschreibt eine anhaltende Besserung der Beschwerden bei seinen Patienten für mindestens ein Jahr. Es wird klar, dass nicht nur das Fasten an sich, sondern auch die Art der Ernährung im Anschluss an das Fasten entscheidend für eine anhaltende Besserung ist. Wahrscheinlich zeigt sich dieser Effekt unter anderem durch die positive Beeinflussung des Mikrobioms.

Obwohl sich viele Patienten nach dem Fasten vegetarisch ernährten, beschrieben nur zwei Patienten in unserer Beobachtungsstudie eine subjektive Besserung von mehr als zwölf Wochen. Kjeldsen-Kragh et al. beschreiben allerdings in der Interventionsstudie von 1991, dass nach einem Jahr immer noch ein signifikanter Unterschied zwischen der Fastengruppe und der Kontrollgruppe zu sehen war.³⁸ Da wir keine Kontrollgruppe mit RA-Patienten ohne Fasten in unsere Studie eingeschlossen haben, konnten wir die Langzeit-Effekte der Fastenepisode nicht gezielt untersuchen und konnten retrospektiv lediglich ein subjektives Empfinden nachfragen.

Natürlich erlaubt unsere kleine Patientenpopulation (30 Patienten) keinen zuverlässigen Rückschluss auf die Gesamtheit der RA-Patienten. Sie ist aber angesichts der hohen Ansprechrate ein wichtiger Hinweis auf die entscheidende Rolle der Ernährung. Größere randomisierte Studien über das Fasten und über den Einfluss von Ernährung sind notwendig, um die kritischen Nahrungsmittel besser herauszuarbeiten und die dahintersteckenden Pathomechanismen zu identifizieren.

Es ist denkbar, dass man mit einer adaptierten Diät die RA therapieren und eventuell zudem bei prädisponierten Individuen vorbeugen könnte. Es ist jedoch im Auge zu behalten, dass eine lebenslange Diät eine Einschränkung der Lebensqualität darstellen kann und sich deshalb Patienten dagegen entscheiden könnten.

Trotz der kleinen Zahl an Patienten haben ca. ein Drittel unserer Patienten (sieben von 20) sowohl mit als auch ohne Diätereinschränkung nach dem Fasten eine Besserung ihrer Symptomatik für mindestens drei Monate bemerkt. Für diese Patienten wäre es theoretisch denkbar, sofern

ihr gesundheitlicher Zustand und ihr BMI es erlauben, einmal im Quartal zu fasten und dadurch möglicherweise eine dauerhafte Besserung ihrer Symptome zu erreichen. Andere Formen des Fastens wie das intermittierende Fasten könnten für Patienten einfacher durchzuführen sein und zeigen erfahrungsgemäß auch gute Ergebnisse.⁸⁸

Es ist zu bedenken, dass unsere Patientenpopulation möglicherweise nicht ausreichend repräsentativ für die allgemeine RA-Bevölkerung ist: Die Patienten, die sich für das Fasten interessieren, sind oft diejenigen, die trotz einer leitliniengerechten Therapie ihrer RA keine zufriedenstellende Besserung ihrer Symptome erreichen. Oft interessieren sie sich deshalb für komplementäre Therapiemöglichkeiten. Außerdem übernehmen die Krankenkassen in Deutschland einen zweiwöchigen Aufenthalt in einer naturheilkundlichen Klinik oft erst dann, wenn trotz nachgewiesenen leitliniengerechten Therapieversuchen kein ausreichender Erfolg zu messen ist. Möglicherweise waren also die Patienten auf der naturheilkundlichen Station, therapieresistenter oder schwerer erkrankt als in der allgemeinen RA-Bevölkerung. Diese Angabe müsste aber in zukünftigen Studien anhand von objektiven Angaben zu Versagen von Basistherapien in der Vergangenheit, erosiven Veränderungen und Serostatus verifiziert werden. Außerdem könnte in zukünftigen Studien interessant aber vermutlich schwierig werden, Patienten zu rekrutieren, die sich nicht im Speziellen für Komplementärmedizin interessieren, um ein Selektions-Bias zu vermeiden. So könnte man vermutlich weniger Placebo Effekt und einen eindeutigeren Blick auf die Wirkung des Fastens bei der allgemeinen RA-Population erreichen.

5.2. Limitationen:

Unser Pilotprojekt zeigte einige Limitationen, die in folgenden größeren Studien aufgehoben werden sollten.

Diese Studie war eine reine Beobachtungsstudie einer Fastentherapie auf einer naturheilkundlichen Station. Es wurden mehrere andere Therapien parallel zum Fasten durchgeführt z. B. Krankengymnastik, Sport, Kältetherapie, Meditation und Psychotherapie. Überdies waren die

Patienten zwei Wochen lang außerhalb ihrer alltäglichen Routine und erzielten wahrscheinlich dadurch eine Stressreduktion. Diese Faktoren lassen auch einen Einfluss auf die Verbesserung des Allgemeinzustands der Patienten und ihre Schmerzempfindungen vermuten.

Die Änderung der RA-Medikation war mit hoher Wahrscheinlichkeit ein zusätzlicher Störfaktor dieser Studie, sowohl die Veränderungen der Prednisolondosis als auch die Veränderungen der weiteren medikamentösen Therapien der RA (MTX, Biologicals). Meist wurde die Dosis aufgrund eines verbesserten Allgemeinzustands und auch auf Wunsch der Patienten reduziert. Es ist zu erwarten, dass ohne Medikamentenänderung während des Fastens aussagekräftigere Ergebnisse erzielt werden könnten.

Dadurch, dass man als Kontrollgruppe keine gesunden Probanden einschließen konnte und keine randomisierte Studie durchführen konnte, ist es schwierig, die Ergebnisse auf die gesamte RA-Population zu beziehen.

Die RA-Gruppe war bezüglich der Krankheitsaktivität (DAS28 1 bis 7 zum Zeitpunkt T0) und der Geschlechtsverteilung (26 Frauen und vier Männer) relativ inhomogen. Die Mehrheit der RA-Patienten auf der Station waren Frauen. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Frauen generell häufiger von der RA betroffen sind als Männer. Außerdem zeigen Frauen erfahrungsgemäß ein größeres Interesse für Naturheilkunde und Ernährungsanpassung als Männer.

In der Datenerhebung gab es mehrfach fehlende Daten. Eine gute Kommunikation und Organisation in dem Studienteam sind dementsprechend entscheidend.

5.3. Fasteneffekt:

5.3.1. Vergleich der Ergebnisse der Studie BioFast mit früheren Studien.

Die positiven Effekte des Fastens bei der RA sind seit langem bekannt. Dennoch wurden in den letzten 40 Jahren nur wenige Studien durchgeführt. In der Tabelle 24 wird ein Überblick zwischen den Ergebnissen unserer BioFast Studie und den früheren Studien geschaffen.

Wir konnten drei klinische Studien finden, bei denen nach einem sieben- bis zehntägigen Fasten die Krankheitsaktivität und Blutparameter gemessen wurden und die somit mit unserer Studie vergleichbar waren. Bei allen drei Studien wurden die Patienten für mindestens zwei weitere Monate verlaufsbeobachtet (siehe auch 2.3.3.4).^{38,58,57}

In allen drei Studien wird zur Messung der Krankheitsaktivität der Ritchie-Index benutzt. Der DAS28 in seiner aktuellen Form wurde erst in den darauffolgenden Jahren vermehrt benutzt. Der Ritchie-Index erfasst die Gelenkreaktionen auf Druck: kein Schmerz (= 0); schmerzhaft (= 1); schmerzhaft mit Zucken (= 2); schmerzhaft mit Zucken und Wegziehen (= 3). Die Summe der Bewertung aller Gelenke ergibt den Index. In einer Studie (1979) wurde das Orosomucoid als Entzündungsparameter im Blut gemessen. Wie das CRP ist das Orosomucoid ein Akute-Phase-Protein.⁵⁷

Alle Studien inklusive unserer, zeigen eine signifikante Verminderung der Schmerzen und der Krankheitsaktivität während und nach dem Fasten. Die von uns gemessene Verminderung der Leukozyten und der BSG wurde auch von Kjeldsen-Kragh et al. (1991) gemessen.³⁸ Alle Studie zeigen außerdem eine langanhaltende Besserung des klinischen Zustands von bis zu einem Jahr nach Ende des Fastens.

Tabelle 24- Vergleich verschiedener klinischer Studien über die Effekte von Fasten bei der RA

| Studie | BioFast (2015) | Kjeldsen-Kragh (1991) | Sköldstam (1986) | Sköldstam (1979) |
|-----------------------------|--|--|--|--|
| Patientenanzahl | 30 | 27 (Diät Gruppe) | 20 | 16 (Diät Gruppe) |
| Kontroll-Gruppe ohne Fasten | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Zeitpunkt der Messung | Am Ende des Fastens | Ein Monat nach Ende des Fastens | Drei Monate nach Ende des Fastens | Am Ende des Fastens |
| Leukozyten | ↓ | ↓ | - | Keine signif. Veränderung |
| Thrombozyten | Keine signif. Veränderung | ↓ | - | Keine signif. Veränderung |
| BSG | ↓ | ↓ | Keine signif. Veränderung | Keine signif. Veränderung |
| CRP/ Orosomucoid | Keine signif. Veränderung (CRP) | ↓ (CRP) | Keine signif. Veränderung (CRP) | ↓ (Orosomucoid) |
| Schmerz | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| DAS28/ Ritchie-Index | ↓ (DAS28) | ↓ (Ritchie-Index) | - | ↓ (Ritchie-Index) |
| Gewicht | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| HAQ | ↓ | ↓ | - | - |
| Follow-up | Ein Drittel der Patienten gab an, dass die Besserung nach dem Fasten drei Monaten oder mehr anhielt. | Nach einem Jahr war immer noch eine signifikante Besserung im Vergleich zur kontroll-Gruppe zu messen. | Die oben genannten Ergebnisse wurden drei Monaten nach Fastenende erhoben. | Nach neun Wochen war kein Unterschied mehr zwischen der RA-Gruppe und Kontroll-Gruppe zu messen. |

5.3.2. Worauf ist der Fasteneffekt zurückzuführen?

Es stellt sich die Frage, wie das Fasten wirkt und worauf die positiven beobachteten Effekte auf die RA zurückzuführen sind. Auch wenn diese Frage bis heute noch nicht geklärt ist, wird vermutet, dass das Fasten eine Immunmodulation bewirkt. Mehrere Mechanismen werden diskutiert:

Das Fasten bewirkt wahrscheinlich eine Steigerung des Cortisols (immunsuppressiv wirkendes Hormon), insbesondere in den nächtlichen Stunden: Dies zeigt eine Studie aus dem Jahr 2000:⁷⁹ Bei vier Patienten mit aktiver RA wurden die Gesamt-Cortisol-Konzentration und die Transcortin-Konzentration im Serum alle vier Stunden über zwei Perioden von 24 Stunden gemessen. Transcortin gehört zu den alpha-1 Globulinen und dient unter anderem den Transport von Cortisol im Blut. Die erste Messung erfolgte unter normalen Ernährungsbedingungen, die zweite nach einer 72 Stunden Fastenperiode. Die Patienten wurden nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelt. Die Konzentration an freiem Cortisol wurde mithilfe der Konzentrationen an Gesamt-Cortisol und Transcortin berechnet. Nach drei

Tagen Fasten stiegen die Konzentrationen an freiem und Gesamt-Cortisol pro 24 Stunden um 50% bzw. 35%. Wenn man die nächtliche Steigerung betrachtete, insbesondere um 04:00, stiegen die Konzentrationen an freiem und Gesamt-Cortisol auf 260% bzw. 170% im Vergleich zu den Werten ohne Fasten.

Es ist bekannt, dass die RA-Beschwerden einem circadianen Rhythmus folgen und am Morgen besonders ausgeprägt sind, wenn die Cortisol Konzentration im Serum normalerweise niedrig ist.^{80,81} Ein fastenbedingt erhöhter Cortisol-Spiegel in der Nacht bis hin zum frühen Morgen könnte deshalb zur Verbesserung der Morgensteifigkeit beitragen, die in dieser Publikation beschrieben wird.

Es besteht die Vermutung, dass RA-Patienten eine erhöhte Immunreaktion bei Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel entwickeln, u. a. resultiert dies scheinbar durch eine nahrungsmittelabhängige erhöhte Antikörperproduktion.⁸² Durch die ausbleibende Nahrungsaufnahme, wird die Zufuhr an Nahrungsmitteln und möglicherweise auch an Antigenen aufgehoben und führt so zu einer verminderten Immunaktivierung.^{52,82} Ohne Nahrungsaufnahme entfällt auch die Aufnahme von Arachidonsäure aus tierischen Produkten, welches Einfluss auf die Eicosanoidproduktion hat. Arachidonsäure ist eine Vorstufe der proinflammatorischen Eicosanoide, insbesondere der Prostaglandine und Leukotriene, die an der Gelenkentzündung bei RA beteiligt sind.⁵²

Das Fasten nach Buchinger empfiehlt auch eine Darmreinigung zu Beginn des Fastens und an jedem zweiten Tag während des Fastens. Durch die Darmreinigung mit einer Glaubersalzlösung und regelmäßige rektale Einläufe, wird der Darm von Nahrungsresten und einem großen Teil der Mikroben befreit, sodass auch eine Reduktion der mikrobiellen Antigene und Stoffwechselprodukte stattfindet. Diese Stoffe werden höchstwahrscheinlich bei einem gefüllten Darm ständig gebildet oder könnten bei einer pathologisch erhöhten Darmpermeabilität in den Körper aufgenommen werden.¹⁵

Der Zustand eines fast „leeren“ Gastrointestinaltraktes dauert solange an, wie die Person fastet. Möglicherweise sind für diesen Zeitraum die in der Darmflora vorhandenen Auslöser der Entzündung weitgehend eliminiert und die Entzündung lässt nach (siehe 2.2.4). Allenfalls verändert das Fasten sogar langfristig die Darmflora auf eine für die RA-Symptomatik günstige Weise. Wir konnten zeigen, dass zumindest die subjektive klinische Verbesserung der Krankheit in unserem Patientenkollektiv über mehrere Wochen nach Ende des Fastens andauerte. Kjeldsen-Kragh et al. konnten eine Veränderung der Stuhlflora von RA-Patienten zu mehreren Zeitpunkten nach dem Fasten im Vergleich zur Baseline feststellen (während des Fastens wird kein Stuhl produziert, eine Stuhlprobenuntersuchung kann also nur vor oder nach dem Fasten stattfinden).⁸³ Allerdings führten die Patienten in der genannten Studie nach dem Fasten eine vegane bzw. vegetarische Diät durch, was in unserer Studie nicht der Fall war und somit erklären könnte, warum diese Patienten eine längere Krankheitsverbesserung (Dauer von mindestens einem Jahr) im Vergleich zu unseren Patienten hatten (siehe 2.3.3.4).³⁸ Es ist denkbar, dass die nach dem Fasten „verbesserte“ Darmflora durch eine bestimmte Diät langfristig erhalten werden kann.

Um den Effekt der Darmreinigung zu prüfen, könnte man Fasteneffekte bei RA-Patienten beobachten, welche ohne Darmreinigung fasten würden. Eventuell würde das Fasten weniger gut wirken. Es wäre zudem interessant, die RA-Aktivität bei Patienten während einer Durchfallepisode zu messen bzw. nach dem Verzehr einer Glaubersalzlösung ohne nachfolgendes Fasten. Der Zustand der Antigenreduktion wäre in diesem Fall zwar sehr kurz, könnte jedoch eine beginnende Verbesserung zeigen.

Beim Buchinger Fasten, wie in unserer Studie praktiziert, dürfen die Patienten eine kleine Menge Gemüsebrühe und Säfte verzehren. Dadurch und auch durch den Verbleib von Mikroben, die an der Schleimhaut anhaften, ist keine komplette Antigenfreiheit im Gastrointestinaltrakt erzielbar. Es wäre jedoch interessant zu messen, ob ein Fasten ohne jegliche Nahrungszufuhr noch stärkere Effekte auf die Entzündung hätte.

Möglicherweise spielen auch psychosomatische Aspekte eine Rolle in der Wirkung des Fastens z. B. durch eine Stimmungsaufhellung.^{52,84} Das Fasten erfordert auch eine aktive Teilnahme an der Behandlung, die für die Krankheitsbewältigung hilfreich ist.

5.4. Empfehlungen und neue mögliche Therapie Konzepte

Allgemeine Empfehlungen zu einem gesunden Lebensstil mit einer regelmäßigen Sporttätigkeit, Verzicht auf Rauchen und Einhaltung einer ausgewogenen Ernährung gelten besonders für RA-Patienten. Das Nichtbeachten dieser Empfehlungen ist ein nachweislicher Risikofaktor für die Entwicklung einer RA.

Derzeit gibt es keine Evidenzen für eine definierte Diät, die die Symptome der RA verbessern könnte. Allerdings wurde in unserer Studie sowie in der von Haugen et al. (1991) das Fleisch, insbesondere das Schweinefleisch, von RA-Patienten als aggravierender Faktor ihrer Beschwerden genannt.³⁰ Das ärztlich begleitete Fasten kann bei der RA versucht und individuell nach Bedarf jährlich wiederholt werden, sofern keine Kontraindikationen für das Fasten vorhanden sind.

Diese individuellen Therapieversuche sollten derzeit die leitliniengerechte medikamentöse Therapie der RA jedoch nicht ersetzen.

Wenn man die RA und ihre Pathogenese insbesondere mit dem Fokus auf einer mikrobiellen Dysbiose betrachtet, gibt es viele Konzepte, die in der Therapie und Prävention der RA sinnvoll erscheinen.

Der Einsatz von Probiotika wäre eine interessante Therapieoption für die RA mit der Vorstellung, dass ein gesünderes Mikrobiom den RA Verlauf verbessern könnte. Man definiert Probiotika als lebende Mikroorganismen, die einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt haben, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden.¹⁵ Es wurde schon gezeigt, dass die Einnahme von Probiotika während acht Wochen eine signifikante Besserung des DAS28 bewirken kann.⁸⁵ Insbesondere durch die Einnahme von *Lactobacillus casei* 01 konnte nach drei Monaten eine signifikante Verbesserung des DAS28 und Wohlbefinden der Patienten erreicht werden.⁸⁶

Auch die fäkale Transplantation könnte in der Zukunft als Möglichkeit einer neuen Kolonisierung des Darmtraktes durch eine Stuhlprobe einer gesunden Person eine Rolle spielen. Sie wird schon in Studien zur Therapie von chronischen Infektionen mit *Clostridium difficile* und des Reizdarmsyndroms eingesetzt.⁸⁷ Bekannt ist außerdem, dass unter einer Antibiotika-Therapie das Mikrobiom verändert wird. Es ist also denkbar, dass diese Eigenschaft genutzt werden kann, um das pathologische Mikrobiom zu normalisieren. Zu all diesen potentiellen zukünftigen Therapiemöglichkeiten gibt es noch einen großen Forschungsbedarf. Da man die Bestandteile und die Rolle des menschlichen Mikrobioms noch sehr wenig kennt, ist Vorsicht bei seiner Manipulation notwendig.

Zusammengefasst bieten das Fasten und die Ernährung ein enormes Potential sowohl für die Therapie als auch für die Prävention der RA und anderer entzündlicher Erkrankungen. Der Forschungsbedarf in diesem Gebiet ist genauso groß, wie die Hoffnungen, die damit verbunden sind. Wir konnten in dieser Pilotstudie wichtige Ergebnisse zeigen, die für die Planung größerer Studien berücksichtigt werden sollten.

Das Fasten in einem spezialisierten Zentrum ist zur Besserung ihrer Symptome für RA-Patienten empfehlenswert, sofern keine Kontraindikationen vorhanden sind. Eine klare Empfehlung zu einer bestimmten Diät gibt es noch nicht, allerdings können Patienten mit Hilfe der Ergebnissen dieser und der unter 2.3.2 genannten Studien individuell ausprobieren, welche Ernährung sich für sie als die beste erweist. Dabei sollte in jedem Fall auf eine ausreichende Kalorienzufuhr und Nahrungsvielfalt geachtet werden und bei Fragen eine Ernährungsberatung in Anspruch angenommen werden.

6. Literatur

1. AWMF. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis
AWMF-Register Nr. 060/002 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruehe_rheumatoide_Arthritis_2011-abgelaufen.pdf zuletzt zugegriffen am 11.08.2019.
2. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108(24): 2957-63.
3. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G, Pattloch D, Zink A, Strangfeld A. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2): 415-21.
4. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon W, Baecklund E, Hellgren K, Dreyer L, Hetland ML, Cordtz R, Hyrich K, Strangfeld A, Zink A, Canhao H, Hernandez MV, Tubach F, Gottenberg JE, Morel J, Zavada J, Lannone F, Askling J, Listing J. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(12): 2025-30.
5. AWMF. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten
AWMF-Registernummer: 060-004 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf zuletzt zugegriffen am 11.08.2019.
6. medac, klinische Gf, mbH S. Fachinformation metex® 7,5 mg/10 mg Tabletten <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006946> zuletzt zugegriffen am 11.8.2019.
7. RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie <https://biologika-register.de/rabbit/ergebnisse/infektionsrisiko/> zuletzt zugegriffen am 20.08.2019.
8. RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie <https://biologika-register.de/rabbit/ergebnisse/krebsrisiko/> zuletzt zugegriffen am 20.08.2019.

9. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31(1): 3-18.
10. IMD Labor Berlin HLA-DR4/DR1 «Shared Epitope»-Nachweis bei rheumatoider Arthritis (RA) <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/rheumatoide-arthritis-hla-dr4dr1-shared-epitope-nachweis.html> zuletzt zugegriffen am 11.08.2019.
11. Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol* 2015; 159(2): 154-62.
12. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1): 35-45.
13. Kjeldsen-Kragh J. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3 Suppl): 594S-600S.
14. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, Narayanasamy S, Kaysen A, Hogan AH, Bindl L, Bottu J, Halder R, Sjöqvist C, May P, Andersson AF, de Beaufort C, Wilmes P. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun* 2018; 9(1): 5091.
15. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(3): 314.
16. Stone M, Fortin PR, Pacheco-Tena C, Inman RD. Should tetracycline treatment be used more extensively for rheumatoid arthritis? Metaanalysis demonstrates clinical benefit with reduction in disease activity. *J Rheumatol* 2003; 30(10): 2112-22.
17. Rogier R, Koenders MI, Abdollahi-Roodsaz S. Toll-like receptor mediated modulation of T cell response by commensal intestinal microbiota as a trigger for autoimmune arthritis. *J Immunol Res* 2015; 2015: 527696.
18. Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A. *Praktische Rheumatologie*, 5. Auflage, Springer, 2012.
19. Schütt C, Bröcker B. *Grundwissen Immunologie*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, 2011.

20. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, Gomez-Magan JC, Salvatierra-Rios D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol* 1994; 33(7): 644-7.
21. Stebbings SM, Taylor C, Tannock GW, Baird MA, Highton J. The immune response to autologous bacteroides in ankylosing spondylitis is characterized by reduced interleukin 10 production. *J Rheumatol* 2009; 36(4): 797-800.
22. Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2018; 37(1): 25-34.
23. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(6): 478-85.
24. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122(1): 107-18.
25. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(27): 12204-9.
26. Vaahtovuori J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(8): 1500-5.
27. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2: e01202.
28. Kjeldsen-Kragh J. Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(3): 193-5.
29. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006400.
30. Haugen M, Kjeldsen-Kragh J, Nordvag BY, Forre O. Diet and disease symptoms in rheumatic diseases--results of a questionnaire based survey. *Clin Rheumatol* 1991; 10(4): 401-7.

31. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(3): 208-14.
32. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9344): 1455-61.
33. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology* 1996; 7(3): 256-63.
34. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, Mantzoros C S. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999; 70(6): 1077-82.
35. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1949-53.
36. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343(8911): 1454-9.
37. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(5): 597-606.
38. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, Hovi K, Førre O. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991; 338(8772): 899-902.
39. Grant WB. The role of meat in the expression of rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2000; 84(5): 589-95.
40. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Day NE, Silman AJ. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 3804-12.

41. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, Lunt M, Bunn D, Luben R, Welch A, Bingham S, Khaw KT, Day N, Symmons DPM. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(7): 843-7.
42. DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intake of high-fructose corn syrup sweetened soft drinks, fruit drinks and apple juice is associated with prevalent arthritis in US adults, aged 20-30 years. *Nutr Diabetes* 2016; 6: e199.
43. Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gomez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(37): e924.
44. Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(3): 487-93.
45. Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1357-64.
46. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, McCullough ML, Wang ML, Stampfer MJ, Willett WC. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr* 2012; 142(6): 1009-18.
47. Woodworth T, Ranganath V, Furst D. Rheumatoid arthritis in the elderly: recent advances in understanding the pathogenesis, risk factors, comorbidities and risk-benefit of treatments. *Aging Health* 2013; 9.
48. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(8): 1998-2005.
49. Kavanaghi R, Workman E, Nash P, Smith M, Hazleman BL, Hunter JO. The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34(3): 270-3.
50. Hafstrom I, Ringertz B, Gyllenhammar H, Palmblad J, Harms-Ringdahl M. Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid

composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(5): 585-92.

51. 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.
52. Stange R, Leitzmann C. Ernährung und Fasten als Therapie, 2. Auflage, Springer, 2018; Kapitel 13-15, pp. 185;192-193;316
53. Toledo FWd, Buchinger A, Burggrabe H, Gaisbauer M, Hölz G, Kronsteiner W, Kuhn C, Lischka E, Lischka N, Lützner H, May W, Melchart D, Michalsen A, Müller H, Peper E, Resch KL, Ritzmann-Widderich M, Wessel A, Wichert H, Stange R. Leitlinien zur Fastentherapie <https://aerztegesellschaft-heilfasten.de/informationsdienst/leitlinien-zur-fastentherapie/> zuletzt zugegriffen am 11.08.2019.
54. Huber R, Michalsen A. checkliste Komplementärmedizin. Haug ed; 2014, Kapitel 10.4, pp. 169-170
55. Le Maho Y. [Metabolic adaptations to prolonged fasting in birds]. *J Physiol (Paris)* 1984; 79(2): 113-9.
56. Buchinger Wilhemi, Geschichte des Heilfastens <https://www.buchinger-wilhelmi.com/geschichte-des-heilfastens/> zuletzt zugegriffen am 11.08.2019.
57. Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1979; 8(4): 249-55.
58. Skoldstam L. Fasting and vegan diet in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1986; 15(2): 219-21.
59. Berlin ML. C-Reaktives Proterin (CRP) <http://www.mdi-labor.de/fuer-aerzte/laborinformationen/c-reaktives-protein/> zuletzt zugegriffen am 09.10.2018.
60. Halwachs-Baumann G. LabormedizinKlinik – Praxis – Fallbeispiele. SpringerWienNewYork ed; 2006.

61. Sugimoto C, Hasegawa A, Saito Y, Fukuyo Y, Chiu KB, Cai Y, Breed MW, Mori K, Roy CJ, Lackner AA, Kim WK, Didier ES, Kuroda MJ. Differentiation Kinetics of Blood Monocytes and Dendritic Cells in Macaques: Insights to Understanding Human Myeloid Cell Development. *J Immunol* 2015; 195(4): 1774-81.
62. Smiljanovic B, Radzikowska A, Kuca-Warnawin E, Kurowska W, Grün JR, Stuhlmüller B, Bonin M, Schulte-Wrede U, Sörensen T, Kyogoku C, Bruns A, Hermann S, Ohrndorf S, Aupperle K, Backhaus M, Burmester GR, Radbruch A, Grützkau A, Maslinski W, Häupl T. Monocyte alterations in rheumatoid arthritis are dominated by preterm release from bone marrow and prominent triggering in the joint. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 300-8.
63. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, Maillefert JF. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine* 2012; 79(2): 149-55.
64. Sokka T. Assessment of pain in patients with rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(3): 427-49.
65. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel P L C M. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 954-60.
66. Labor Berlin, großes Blutbild. <http://www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?ue1=139&k=3&u=6326&search=blutbild> zuletzt zugegriffen am 11.08.2019.
67. Labor Berlin, CRP <http://www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?ue1=20&k=1&u=5515&search=CRP> zuletzt zugegriffen am 11.08.2019.
68. e.V DGfR. Management der frühen rheumatoiden Arthritis, Anhang https://dgrh.de/dam/jcr:2e936d3b-849c-490b-86ba-6485da46d549/11_anhang.pdf zuletzt zugegriffen am 17.08.2019.
69. EULAR. Auswirkungen der rheumatoiden Arthritis, RAID Fragebogen http://oml.eular.org/sysModules/obxOml/docs/ID_6/raid_de_AT.pdf zuletzt zugegriffen am 17.08.2019

70. Hinrichs A. Analyse der Arzneimitteltherapie von Rheumapatienten im Erwachsenenalter – das Versorgungsgeschehen im Lichte der Leitlinienempfehlungen
<https://elib.suub.uni-bremen.de/edocs/00104826-1.pdf> zuletzt zugegriffen am 17.08.2019. 2015.
71. Lautenschläger J, Mau M, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H. Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH). Zeitschrift für Rheumatologie 1997, July; Volume 56(Issue 3): 144–55.
72. Renz H. Praktische Labordiagnostik : Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie; 2009.
73. Sorensen T, Baumgart S, Durek P, Grutzkau A, Haupl T. immunoClust--An automated analysis pipeline for the identification of immunophenotypic signatures in high-dimensional cytometric datasets. Cytometry A 2015; 87(7): 603-15.
74. EULAR acor. Defining Remission in Rheumatoid Arthritis <https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Remission%20Slides-Web.pdf> zuletzt zugegriffen am 17.08.2019.
75. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Rheum Dis Clin North Am 2009; 35(4): 745-57, vii-viii.
76. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia 2011; 54(10): 2506-14.
77. Cairns AP, Crockard AD, Bell AL. The CD14+ CD16+ monocyte subset in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2002; 21(5): 189-92.
78. Rose T, Grutzkau A, Hirsland H, Huscher D, Dähnrich C, Dzionek A, Ozimkowski T, Schlumberger W, Enghard P, Radbruch A, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R. IFNalpha and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2013; 72(10): 1639-45.
79. Fraser DA, Thoen J, Selvaag AM, Djose land O, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. A preliminary study of circadian serum cortisol concentrations in response to

a 72-hour fast in rheumatoid arthritis patients not previously treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2001; 20(2): 85-7.

80. Gibbs JE, Ray DW. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1): 205.
81. Harkness JA, Richter MB, Panayi GS, Van de Pette K, Unger A, Pownall R, Geddawi M. Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6315): 551-4.
82. Hvatum M, Kanerud L, Hallgren R, Brandtzaeg P. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. *Gut* 2006; 55(9): 1240-7.
83. Kjeldsen-Kragh J, Rashid T, Dybwad A, Sioud M, Haugen M, Førre O, Ebringer A. Decrease in anti-Proteus mirabilis but not anti-Escherichia coli antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(3): 221-4.
84. 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.
85. Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akhavan R, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(9): 869-79.
86. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, Nakhjavani MR, Mohtadi-Nia J. Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2014; 17(5): 519-27.
87. El-Salhy M, Mazzawi T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12(5): 439-45.
88. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhna C, Lischka E, Lischka N, Lützner H, Maye W, Ritzmann-Widderich M, Stange R, Wesselh A, Boschmann M, Pepera E, Michalsen A. Fasting Therapy – an Expert Panel Update of the 2002 Consensus Guidelines. *Forsch Komplementmed* 2013;20:434–443.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marine Darcy, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische und immunologische Effekte des Fastens auf die rheumatoide Arthritis“ 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 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, 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 mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Mein Mitwirken bei der Bearbeitung des Forschungsthemas beinhaltete folgende Aspekte: Organisation der Studie, bearbeiten der Patientenakten für die retrospektive Studie, Rekrutierung der Patienten für die prospektive Studie auf der Station für Naturheilkunde des Immanuel Krankenhaus in Berlin, Aufklärung der Patienten, klinische Untersuchungen, Probenentnahmen, Probentransport zum Labor in der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité, verteilen und sammeln der Fragebögen, telefonische Befragungen der Patienten, Ansprechpartnerin für die Patienten und das behandelnde Team für

Fragen und Problemen bezüglich der Studie, statistische Auswertung der Studienergebnissen.

Die Durchflusszytometrien wurden im Labor an der Charité von unseren medizinischen technischen Assistentinnen durchgeführt (siehe 3.5.4.2).

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn PD Dr. Thomas Häupl, einem leidenschaftlichen Forscher, für die außerordentliche Betreuung über die Jahre. Seine Geduld, Hilfsbereitschaft und Optimismus in jeder Situation sind immer von großer Hilfe gewesen.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. Andreas Michalsen und seinem Team, die diese Studie ermöglicht haben, und Dank ihnen ich die spannende Bandbreite der naturheilkundlichen Therapien entdecken durfte. Danke an alle Patienten, die bereit waren, bei dieser Studien mitzuwirken.

Ein großer Dank gilt allen, die mich in der Zeit des Schreibens unterstützt haben, insbesondere für das Korrekturlesen bei den Herausforderungen der Deutschen Sprache: Danke an meinen Mann Gwenhaël Darcy, Phillip Kretschmer, Thomas Lincke, Mirijam Rahner, Hannah Schiffner, Ruth Zaag und Lisa Arndt.

Abschließend möchte ich denjenigen danken, die es mir ermöglicht haben, meine Träume zu verwirklichen und Ärztin zu werden, insbesondere meinen Eltern und der Familie Stingel.